

Рак предстательной железы

A. Heidenreich (председатель группы EAU по разработке рекомендаций), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni

Перевод: О.В. Антонова
Научное редактирование: Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко



**European
Association
of Urology**

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	8
1.1.	Методология	8
1.2.	Хронология издания	8
1.3.	Литература	9
2.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	9
2.1.	Литература	9
3.	КЛАССИФИКАЦИЯ	9
3.1.	Сумма баллов по Глисону	11
3.2.	Литература	11
4.	ФАКТОРЫ РИСКА	11
4.1.	Литература	12
5.	СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА	12
5.1.	Литература	14
6.	ДИАГНОСТИКА	15
6.1.	Пальцевое ректальное исследование (ПРИ)	15
6.2.	Простатический специфический антиген (ПСА)	15
6.2.1.	Соотношение свободного и общего ПСА (с/о ПСА)	16
6.2.2.	Скорость ПСА, время удвоения ПСА	16
6.2.3.	Маркер ПСА-3	16
6.3.	Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)	16
6.4.	Биопсия предстательной железы	16
6.4.1.	Первичная биопсия	16
6.4.2.	Повторная биопсия	17
6.4.3.	Сатурационная биопсия	17
6.4.4.	Участки забора ткани и количество столбиков	17
6.4.5.	Диагностическая трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ)	17
6.4.6.	Биопсия семенных пузырьков	17
6.4.7.	Биопсия переходной зоны	17
6.4.8.	Антибиотики	18
6.4.9.	Местная анестезия	18
6.4.10.	Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)	18
6.4.11.	Осложнения	18
6.5.	Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы	18
6.5.1.	Макроскопическое исследование и обработка	18
6.5.2.	Микроскопическое исследование и заключение	18
6.6.	Патоморфологическое исследование материалов радикальной простатэктомии (РПЭ)	20
6.6.1.	Обработка материалов РПЭ	20
6.6.1.1.	Рекомендации по обработке материала простатэктомии	20
6.6.2.	Заключение по исследованию материала РПЭ	20
6.6.2.1.	Сумма баллов по Глисону	21
6.6.2.2.	Расшифровка суммы баллов по Глисону	21
6.6.2.3.	Определение экстрапростатического распространения	21
6.6.3.	Объем РПЖ	22
6.6.4.	Состояние хирургического края	22
6.6.5.	Другие факторы	22
6.7.	Литература	22
7.	СТАДИРОВАНИЕ	28
7.1.	Определение стадии Т	28

7.2.	Определение стадии N	30
7.3.	Определение стадии M	31
7.4.	Рекомендации по определению стадии РПЖ	31
7.5.	Литература	32
8.	ЛЕЧЕНИЕ: ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА/АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ	37
8.1.	Введение	37
8.1.1.	Определение	37
8.1.1.1.	Выжидательная тактика (ВТ)	38
8.1.1.2.	Активное наблюдение (АН)	38
8.2.	Отсроченное лечение локализованного РПЖ (стадии T1–T2, Nx–N0, M0)	38
8.2.1.	Выжидательная тактика (ВТ)	38
8.2.2.	Активное наблюдение (АН)	41
8.3.	Отсроченное лечение местно-распространенного РПЖ (стадии T3–T4, Nx–N0, M0)	42
8.4.	Отсроченное лечение метастазирующего РПЖ (стадия M1)	43
8.5.	Краткие рекомендации по отсроченному лечению	43
8.5.1.	Показания	43
8.5.2.	Возможный вариант лечения	43
8.6.	Литература	44
9.	ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ	47
9.1.	Введение	47
9.2.	Локализованный РПЖ низкого риска: cT1–T2a, сумма баллов по Глисону 2–6 и уровень ПСА < 10	48
9.2.1.	РПЖ стадии T1a–T1b	48
9.2.2.	РПЖ стадии T1c и T2a Pca	49
9.3.	Локализованный РПЖ низкого риска: cT2b–T2c, или сумма баллов по Глисону 7, или уровень ПСА 10–20	50
9.3.1.	Онкологические результаты РПЭ при РПЖ низкого и умеренного риска	50
9.4.	Локализованный РПЖ высокого риска: cT3a, или сумма баллов по Глисону 8–10, или уровень ПСА > 20	50
9.4.1.	Местно-распространенный РПЖ: cT3a	51
9.4.2.	РПЖ высокой степени злокачественности: сумма баллов по Глисону 8–10	52
9.4.3.	РПЖ при ПСА > 20	52
9.5.	РПЖ очень высокого риска: cT3b–T4 N0 или любая стадия T, N1	52
9.5.1.	cT3b–T4N0	52
9.5.2.	Любая стадия T, N1	53
9.6.	Краткие рекомендации по РПЭ при локализованном РПЖ высокого риска	53
9.7.	Показания к проведению и объем расширенной тазовой лимфаденэктомии (рТЛАЭ)	54
9.7.1.	Выводы	54
9.7.2.	Объем рТЛАЭ	54
9.7.3.	Терапевтический эффект рТЛАЭ	54
9.7.4.	Осложнения	54
9.7.5.	Краткие рекомендации по рТЛАЭ	55
9.8.	Неoadъювантная гормональная терапия и РПЭ	55
9.8.1.	Краткие рекомендации по неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии и РПЭ	55
9.9.	Осложнения и функциональные результаты	55
9.10.	Краткая информация о критериях целесообразности нервосберегающей операции	56
9.11.	Рекомендации по РПЭ	57
9.12.	Литература	57
10.	ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	64
10.1.	Введение	64
10.2.	Технические аспекты: трехмерная конформная ЛТ (3D-КЛТ) и ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ)	65
10.3.	Локализованный РПЖ T1–2cN0, M0	65
10.3.1.	T1a–T2a, N0, M0, сумма баллов по Глисону ≤ 6 и уровень ПСА < 10 нг/мл (высокодифференцированный РПЖ)	65

10.3.2.	T2b, или уровень ПСА 10–20 нг/мл, или сумма баллов по Глисону 7 (умеренно-дифференцированный РПЖ)	65
10.3.3.	T2c, или сумма баллов по Глисону > 7, или уровень ПСА 20 нг/мл (низкодифференцированный РПЖ)	65
10.3.4.	Профилактическое облучение тазовых лимфатических узлов при низкодифференцированном локализованном РПЖ	66
10.4.	Инновационные технологии	66
10.4.1.	ЛТс модуляцией интенсивности	66
10.4.2.	Протонная терапия и ЛТ ионами углерода	67
10.5.	Брахитерапия	68
10.6.	Отсроченная токсичность	69
10.7.	Ранняя послеоперационная ДЛТ у больных РПЖ патоморфологической стадии Т3N0M0	70
10.8.	Местно-распространенный РПЖ: Т3–4N0, M0	71
10.8.1.	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ	71
10.8.2.	Сопутствующая и длительная адъювантная ГТ	71
10.8.3.	Длительная адъювантная ГТ	72
10.8.4.	Неадъювантная сопутствующая и длительная ГТ	72
10.8.5.	Кратковременная и длительная адъювантная ГТ	72
10.8.6.	Увеличение дозы облучения в комбинации с ГТ	73
10.9.	РПЖ очень высокого риска: с или pN1, M0	73
10.10.	Краткие рекомендации по радикальной лучевой терапии	73
10.11.	Литература	74
11.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РПЖ	80
11.1.	Введение	80
11.2.	Криохирургическая деструкция предстательной железы (КХД ПЖ)	80
11.2.1.	Показания к проведению КХД ПЖ	80
11.2.2.	Результаты криохирургии при лечении РПЖ	80
11.2.3.	Осложнения КХД ПЖ при первичном лечении РПЖ	81
11.2.4.	Краткие рекомендации по КХД ПЖ	81
11.3.	Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (ВИСУЗ)	81
11.3.1.	Результаты ВИСУЗ при лечении РПЖ	82
11.3.2.	Осложнения ВИСУЗ	82
11.4.	Фокальная терапия РПЖ	82
11.4.1.	Обследование пациентов	83
11.4.2.	Показания к проведению фокальной терапии	83
11.5.	Краткие рекомендации по экспериментальным методам лечения клинически локализованного РПЖ	83
11.6.	Литература	83
12.	ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	85
12.1.	Введение	85
12.1.1.	Основные механизмы, лежащие в основе ГТ у больных РПЖ	86
12.1.2.	Различные виды ГТ	86
12.2.	Терапия, приводящая к снижению концентрации тестостерона (кастрация)	86
12.2.1.	Кастрационный уровень	86
12.2.2.	Билатеральная орхидэктомия	86
12.3.	Эстрогены	86
12.3.1.	Диэтилstilбэстрол (ДЭС)	86
12.3.2.	Возвращение интереса к эстрогенам	87
12.3.3.	Предотвращение развития осложнений сердечной системы при эстрогенной терапии	87
12.3.4.	Выводы	87
12.4.	Агонисты лютеинизирующего гонадотропин-релизинг-гормона (ЛГРГ)	87
12.4.1.	Достижение кастрационного уровня	87
12.4.2.	Феномен «вспышки»	88
	Антиандрогенная терапия	88
	Мини-вспышки при длительном курсе агонистами ЛГРГ	88
12.5.	Антагонисты ЛГРГ	88

12.5.1.	Абареликс	88
12.5.2.	Дегареликс	88
12.5.3.	Выводы	89
12.6.	Антиандрогены	89
12.6.1.	Стероидные антиандрогены	89
12.6.1.1.	Ципротерона ацетат (ЦПА)	89
	Сравнение ЦПА и медикаментозной кастрации	89
	Дозировка ЦПА	90
	Сравнительное исследование ЦПА и флутамида	90
12.6.1.2.	Мегестрола ацетат и медроксипрогесторона ацетат	90
12.6.2.	Нестероидные антиандрогены	90
12.6.2.1.	Нилутамид	90
12.6.2.2.	Флутамид	90
12.6.2.3.	Бикалутамид	91
	Исследования бикалутамида по подбору оптимальной дозы	91
	Первичная монотерапия бикалутамидом	91
	Адьювантная монотерапия бикалутамидом	91
	Выводы о применении бикалутамида при первичной и адьювантной терапии	93
	Побочные эффекты бикалутамида	93
12.7.	Комбинированная терапия	93
12.7.1.	Максимальная андрогенная блокада (МАБ)	93
12.7.2.	Минимальная андрогенная блокада (периферическая андрогенная блокада)	93
12.7.3.	Интермиттирующая и постоянная ГТ	94
	Результаты исследования II фазы	94
	Рандомизированные контролируемые исследования	94
	Смешанные группы пациентов	95
	Результаты исследования Южно-европейской уроонкологической группы (SEUG)	95
	Альтернативный курс и интермиттирующая антиандрогенная блокада (ПАБ)	95
	Другие преимущества ЦАБ	95
	Критерии для прерывания и возобновления ГТ	96
	Продление периодов без лечения при ПАБ	96
12.7.4.	Ранняя и отсроченная ГТ	96
12.8.	Показания к проведению ГТ	97
12.9.	Противопоказания к различным методам лечения (табл. 95)	98
12.10.	Прогноз	99
12.11.	Побочные эффекты, качество жизни и стоимость ГТ	99
12.11.1.	Половая функция	99
12.11.2.	Приливы	99
12.11.2.1.	Гормональные препараты	99
12.11.2.2.	Антидепрессанты	99
12.11.3.	Другие системные побочные эффекты ГТ	100
12.11.3.1.	Спонтанные переломы при отсутствии метастатического поражения костей	100
	Бисфосфонаты	100
	Денозумаб	100
	Изменение образа жизни	100
	Ожирение и саркопения	101
12.11.3.2.	Уровень липидов	101
12.11.3.3.	Метаболический синдром	101
12.11.3.4.	Сердечно-сосудистые осложнения	101
12.12.	Качество жизни (КЖ)	101
12.13.	Стоимость различных режимов ГТ	102
12.14.	Рекомендации по применению ГТ УД	102
12.15.	Литература	103

13.	КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РПЖ.	113
14.	ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	114
14.1.	Определение	114
14.2.	Для чего необходимо наблюдение?	114
14.3.	Как проводить последующее наблюдение?	115
14.3.1.	Мониторинг уровня ПСА	115
14.3.2.	Определение биохимического прогрессирования	115
14.3.3.	ПСА-мониторинг после РПЭ	115
14.3.4.	ПСА-мониторинг после лучевой терапии	116
14.3.5.	Пальцевое ректальное исследование (ПРИ)	116
14.3.6.	Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и биопсия	116
14.3.7.	Остеосцинтиграфия	116
14.3.8.	Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)	116
14.4.	Когда проводить последующее наблюдение?	116
14.5.	Рекомендации по наблюдению после радикального лечения	117
14.6.	Литература	117
15.	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	118
15.1.	Введение	118
15.2.	Цель последующего наблюдения	118
15.3.	Методы последующего наблюдения	119
15.3.1.	Мониторинг уровня ПСА	119
15.3.2.	Контроль креатинина, гемоглобина и функции печени	119
15.3.3.	Остеосцинтиграфия, УЗИ и рентгенография грудной клетки	119
15.4.	Контроль уровня тестостерона	120
15.5.	Контроль осложнений, связанных с нарушением обмена веществ	120
15.6.	Когда проводить последующее наблюдение	121
15.4.1.	Больные со стадией M0	121
15.4.2.	Больные со стадией M1	121
15.6.3.	Гормонорезистентный РПЖ	121
15.7.	Рекомендации по проведению наблюдения после ГТ	121
15.8.	Литература	121
16.	ЛЕЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	124
16.1.	Введение	124
16.2.	Определения	124
16.2.1.	Определение неблагоприятного исхода	124
16.2.2.	Определение рецидива	124
16.3.	Местный или системный рецидив	124
16.3.1.	Определение местного и системного рецидива	125
16.4.	Оценка биохимического рецидива	125
16.4.1.	Диагностические процедуры для биохимического рецидива после РПЭ	126
16.4.2.	Диагностические процедуры для биохимического рецидива после лучевой терапии	127
16.4.3.	Диагностические процедуры для пациентов с повышенным уровнем ПСА	128
16.5.	Терапия при наличии только биохимического рецидива	128
16.5.1.	ЛТ у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ	128
16.5.1.1.	Дозы, объем облучения, токсичность	130
16.5.2.	Гормональная терапия (ГТ)	130
16.5.2.1.	Адьювантная ГТ после РПЭ	130
16.5.2.2.	Адьювантная ГТ при биохимическом рецидиве	131
	Андрогенная блокада	131
	Антиандрогены	131
	Интермиттирующая антиандрогенная терапия (ИАБ)	131
	Минимальная андрогенная блокада (МАБ)	132
	ГТ после РПЭ в комбинации с ЛТ и/или химиотерапии	132
16.5.3.	Наблюдение	132

	16.5.4.	Лечение биохимического рецидива после РПЭ	133
16.6.		Лечение биохимического рецидива после ЛТ	133
	16.6.1.	Спасительная РПЭ	133
	16.6.1.1.	Краткие рекомендации по спасительной РПЭ	134
	16.6.2.	Спасительная криохирургическая деструкция предстательной железы (КХД ПЖ) при рецидивах после ЛТ	134
	16.6.3.	Спасительная брахитерапия при рецидиве после ЛТ	135
	16.5.4.	Наблюдение	135
	16.6.5.	Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (ВИСУЗ)	135
	16.6.6.	Рекомендации по лечению больных с биохимическим рецидивом после ЛТ	136
16.7.		Рекомендации по терапии 2-й линии после радикального лечения	136
16.8.		Литература	136
17.		ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ (ГР РПЖ)	144
17.1.		Введение	144
	17.1.1.	АР-независимые механизмы	144
	17.1.2.	АР-зависимые механизмы	144
17.2.		Определение рецидивного РПЖ после кастрации	144
17.3.		Оценка результатов терапии у больных андрогеннезависимым РПЖ	145
	17.3.1.	Уровень ПСА как критерий ответа на терапию	145
	17.3.2.	Другие параметры	146
	17.3.3.	Регистрируемые показатели проводимых исследований	146
17.4.		Рекомендации по оценке терапевтического эффекта проводимого лечения	146
17.5.		Антиандрогенная терапия при гормонорезистентном (ГР) РПЖ	147
17.6.		Гормональная терапия второй линии	147
17.7.		Синдром отмены антиандрогенов	148
17.8.		Альтернативная терапия после первичной ГТ	148
	17.8.1.	Бикалутамид	148
	17.8.2.	Переход на альтернативную антиандрогенную терапию	148
	17.8.3.	Отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоконазола	148
	17.8.4.	Эстрогены	149
	17.8.5.	Перспектива применения антиандрогенных препаратов	149
	17.8.5.1.	MDV3100	149
	17.8.5.2.	Абиратерона ацетат	149
17.9.		Негормональная терапия (цитотоксические препараты)	149
	17.9.1.	Время назначения химиотерапии при метастатическом гормонорезистентном РПЖ	150
	17.9.2.	Таксаны в комбинированном лечении ГР РПЖ	150
	17.9.3.	Митоксантрон в комбинации с кортикостероидами	151
	17.9.4.	Альтернативное комбинаторное лечение	151
	17.9.5.	Эстрамустин в комбинированном лечении	151
	17.9.6.	Пероральный циклофосфамид	151
	17.9.7.	Цисплатин и карбоплатин	152
	17.9.8.	Сурамин	152
	17.9.9.	Нецитотоксичные препараты: вакцины	152
	17.9.10.	Костные метастазы	152
	17.9.11.	Спасительная химиотерапия	152
17.10.		Паллиативная терапия	153
	17.10.1.	Болевой синдром при костных метастазах	153
	17.10.2.	Общие осложнения при метастазах в костях	153
	17.10.3.	Бисфосфонаты	154
17.11.		Лечение после ГТ	154
17.12.		Рекомендации цитотоксической терапии ГР РПЖ	154
17.13.		Рекомендации по паллиативному лечению ГР РПЖ	155
17.14.		Литература	155
18.		СОКРАЩЕНИЯ	166

1. ВВЕДЕНИЕ

Группа Европейской ассоциации урологов (EAU) по разработке рекомендаций по лечению рака предстательной железы (РПЖ) подготовила данные рекомендации, призванные помочь медицинским работникам в оценке научно обоснованных методов лечения РПЖ. В междисциплинарную группу специалистов вошли урологи, радиационные онкологи, медицинский онколог и патолог.

По мере возможности указывались уровень доказательности (УД) и/или степень рекомендации (СР) [1]. Рекомендации классифицированы по степеням с тем, чтобы было видно соотношение между научными доказательствами и рекомендациями (табл. 1 и 2).

Следует подчеркнуть, что настоящие рекомендации содержат информацию о лечении отдельных пациентов в рамках стандартизированного общего подхода.

1.1. Методология

Рекомендации, представленные в настоящем документе, основываются на системном поиске литературы, проведенном членами группы [1]. В базах данных MedLine, Embase и Web of Science была проведена выборка авторских, обзорных и редакционных статей, рассматривающих «эпидемиологию», «факторы риска», «диагноз», «стадирование» и «лечение» РПЖ. Для обеспечения высокой точности поиска нормализованная лексика из базы данных Medical Subject Headings (MeSH) (Медицинские предметные указатели) использовалась вместе с протоколом «произвольного текста», объединяя термин «рак предстательной железы» с терминами «диагноз», «скрининг», «стадирование», «активное наблюдение», «радикальная простатэктомия», «дистанционная лучевая терапия», «брахитерапия», «андрогенная блокада», «химиотерапия», «рецидив», «спасительная терапия» и «последующее наблюдение».

Во внимание принимались все статьи, опубликованные в период между январем 2009 г. (когда была издана предыдущая версия) и январем 2010 г. Из всех баз данных всего было отобрано 11 834 публикаций. Изучив эти публикации, группа специалистов выбрала статьи с наивысшей степенью достоверности в соответствии со шкалой, составленной на основе уровней доказательности Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1) [2].

1.2. Хронология издания

Первое издание «Рекомендаций по лечению рака предстательной железы» вышло в 2001 г., в 2003 и 2007 гг. были опубликованы частично обновленные версии, за которыми последовало полностью пересмотренное издание в 2009 г. Содержание настоящего издания (2010 г.) значительно пересмотрено; обновлены все разделы, кроме разделов 2 (Эпидемиология), 4 (Факторы риска), 7 (Стадирование) и 14 (Последующее наблюдение после первичного радикального лечения). Представлено несколько версий настоящих рекомендаций по лечению РПЖ, в том числе краткое справочное руководство и переводы на несколько языков. Все документы можно прочитать и скачать для личного пользования на сайте: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

Таблица 1. Уровень доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Данные получены методом метаанализа рандомизированных исследований
1b	Данные получены как минимум из одного рандомизированного исследования
2a	Данные получены из одного методически правильного нерандомизированного контролируемого исследования
2b	Данные получены как минимум из одного методически правильного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Данные получены из методически правильных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания отдельных клинических случаев
4	Данные получены из отчетов экспертной комиссии либо основаны на мнениях и клиническом опыте авторитетных специалистов

Модифицировано на основе классификации Д. Сакетта и соавт. [2].

Таблица 2. Степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Рекомендации основаны на качественных и непротиворечивых клинических исследованиях, касающихся соответствующих рекомендаций и включающих как минимум одно рандомизированное исследование

В	Рекомендации основаны на проведенных клинических исследованиях хорошего качества, но без рандомизации
С	Рекомендации даны без прямого подтверждения качественными клиническими исследованиями

Модифицировано на основе классификации Д. Сакетта и соавт. [2].

1.3. Литература

1. Aus G, Chapple C, Hanûs T, Irani J, Lobel B, Loch T, Mitropoulos D, Parsons K, Plass K, Schmid HP. The European Association of Urology (EAU) Guidelines Methodology: A Critical Evaluation. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):859–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657895>
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed March 2010].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РПЖ считается сегодня одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. В Европе РПЖ является наиболее распространенной солидной неоплазмой (опухолью), заболеваемость которой составляет 214 случаев на 1000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак [1]. К тому же в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди основных причин смерти от рака у мужчин [2]. Более того, с 1985 г. наблюдается небольшое увеличение числа летальных исходов от РПЖ в большинстве стран, включая те страны и регионы, в которых он нераспространен [3].

РПЖ встречается чаще у пожилых мужчин. Следовательно, он представляет большую проблему в развитых странах, где процент пожилых мужчин выше. Так, в развитых странах РПЖ составляет около 15% случаев рака у мужчин, тогда как в развивающихся странах – 4% [4]. Следует отметить, что уровень заболеваемости РПЖ существенно различается в зависимости от региона. Например, в Швеции, которая отличается высокой продолжительностью жизни и относительно незначительной смертностью от заболеваний, связанных с курением, РПЖ является наиболее распространенной злокачественной опухолью у мужчин и составил 37% всех новых случаев рака в 2004 г. [5].

2.1. Литература

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718248>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar;58(2):71–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001 Oct;37(Suppl 8):4–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602373>
5. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67_suppl/3.pdf

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

TNM-классификация (Tumour Node Metastasis – Опухоль, Лимфатический узел, Метастазы) РПЖ редакции 2009 г. представлена в табл. 3 [1].

Таблица 3. TNM-классификация РПЖ*

T – первичная опухоль	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и невидимая при визуализации (невизуализируемая)
T1a	Опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5% удаленной ткани
T1b	Опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании в более 5% удаленной ткани
T1c	Опухоль выявлена при пункционной биопсии (например, выполненной по поводу повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА))
T2	Опухоль локализована в предстательной железе ¹
T2a	Опухоль занимает не более половины одной доли предстательной железы
T2b	Опухоль занимает более половины одной доли предстательной железы, но не распространяется на 2-ю долю
T2c	Опухоль занимает обе доли предстательной железы
T3	Опухоль прорастает за пределы капсулы предстательной железы ²
T3a	Экстракапсулярное распространение (1-стороннее или 2-стороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря
T3b	Опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька
T4	Опухоль прикрепляется к окружающим тканям (распространяется на окружающие ткани), помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или передней брюшной стенке), или прорастает в них
N – Регионарные лимфатические узлы³	
Nx	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
M – Отдаленные метастазы⁴	
Mx	Недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Метастазы в 1 или более нерезионарных лимфатических узлах
M1b	Метастазы в кости (-ях)
M1c	Метастазы в других тканях и органах
¹ Опухоль, выявленная в одной или обеих долях предстательной железы при помощи пункционной биопсии, но непальпируемая и невидимая при визуализации, классифицируется как T1c.	
² Инвазия опухоли в верхушку или капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируется как pT2, а не как pT3.	
³ Метастазы до 0,2 см можно обозначить как pN1 mi.	
⁴ При наличии более 1 локализации метастазов используют более тяжелую стадию (стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса).	

Прогностическая классификация

Группа I	T1a–c	N0	M0 ПСА < 10	Сумма баллов по Глисону ≤ 6
	T2a	N0	M0 ПСА < 10	Сумма баллов по Глисону ≤ 6
Группа IIa	T1a–c	N0	M0 ПСА < 20	Сумма баллов по Глисону 7
	T1a–c	N0	M0 ПСА ≥ 10 < 20	Сумма баллов по Глисону ≤ 6
Группа IIb	T2a, b	N0	M0 ПСА < 20	Сумма баллов по Глисону ≤ 7
	T2c	N0	M0 Любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глисону
	T1–2	N0	M0 ПСА ≥ 20	Любая сумма баллов по Глисону

	T1–2	N0	M0 Любой уровень ПСА	Сумма баллов по Глиссону ≥ 8
Группа III	T3a, b	N0д	M0 Любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
Группа IV	T4	N0	M0 Любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
	Любая стадия T	N1	M0 Любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону
	Любая стадия T	Любая стадия N	M0 Любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глиссону

Примечание. Если нет данных об уровне ПСА, либо о сумме баллов по Глиссону, прогностическая группа определяется на основании стадии cT и имеющихся данных (уровня ПСА или суммы баллов по Глиссону). Если отсутствуют оба показателя, то прогностическую группу определить невозможно; в таком случае следует использовать классификацию по стадиям.

3.1. Сумма баллов по Глиссону

Сумма баллов по Глиссону является наиболее распространенной системой стадирования аденокарциномы предстательной железы [2]. Сумму баллов по Глиссону можно определить только при исследовании морфологического материала (материала толстоигольной биопсии или послеоперационного материала). Цитологические препараты для данного исследования не подходят. Сумма баллов по Глиссону определяется сложением баллов (по 5-балльной шкале) 2 самых характерных участков биоптата опухоли. Сумма баллов по Глиссону может варьироваться от 2 до 10, где 2 обозначает наименее агрессивную опухоль, а 10 – наиболее агрессивную. При пункционной биопсии рекомендуется всегда выбирать худший балл, даже если он присутствует в объеме морфологического материала < 5% [3].

3.2. Литература

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243–8.
<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471222887.html>
2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974 Jan;111(1):58–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813554>
3. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol 2005 May; (Suppl);216:20–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>

4. ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы, определяющие риск развития клинического РПЖ, пока недостаточно изучены, однако несколько таких факторов уже выявлено. Точно установлены 3 фактора риска РПЖ: возраст, национальность и наследственность. Если родственник первой степени родства болен РПЖ, риск возрастает как минимум вдвое. Если заболевание диагностировано у 2 родственников первой степени родства и более, риск увеличивается в 5–11 раз [1, 2]. У небольшого процента больных РПЖ (9%) наблюдается наследственный РПЖ. Это подразумевает наличие 3 или более родственников с данным заболеванием или не менее 2 родственников с ранним (до 55 лет) началом заболевания [3]. Единственным отличием наследственного РПЖ является то, что у таких больных заболевание развивается, как правило, на 6–7 лет раньше, чем в спорадических случаях [4].

Частота выявления рака при аутопсии в различных регионах примерно одинакова [5]. Эти данные противоречат показателям заболеваемости РПЖ, которые существенно различаются в разных географических районах – от высоких в США и Северной Европе до низких в Юго-Восточной Азии [6]. При этом у японцев, переехавших из Японии на Гавайские острова, риск развития РПЖ возрастает; а у японцев, переехавших в Калифорнию, риск возрастает еще больше и приближается к риску развития РПЖ у американцев [7] (уровень доказательности 2).

Из результатов этих исследований следует, что внешние факторы увеличивают риск перехода так называемого латентного РПЖ в клинический РПЖ. Среди этиологических факторов рассматривались особенности питания, характер половой жизни, употребление алкоголя, ультрафиолетовое облучение и профессиональная вредность [8]. При РПЖ чрезвычайно эффективна экзогенная профилактика, например диетическая и фармакологическая, благодаря таким особенностям, как высокий показатель заболеваемости, длительный латентный период, связь с эндокринной системой, наличие серологических маркеров (ПСА) и предшествующего заболевания (простатическая интраэпителиальная неоплазия – ПИН). К осо-

бенностям питания, которые могут влиять на развитие заболевания, относятся: общее количество потребляемых калорий (что отражается на индексе массы тела), потребление жиров, термически обработанного мяса, микроэлементов и витаминов (каротиноидов, ретиноидов, витаминов С, D и E), фруктов и овощей, минералов (кальция, селена) и фитоэстрогенов (изофлавоноидов, флавоноидов, лигнанов). Поскольку большинство исследований, проведенных до настоящего времени, представляют собой исследования «случай–контроль», их результаты не могут предоставить ответы на все вопросы относительно этого заболевания. На данный момент проводятся несколько рандомизированных исследований, цель которых – определение роли факторов риска и перспектив успешной профилактики РПЖ [9].

Таким образом, наследственные факторы играют большую роль в определении риска развития клинического РПЖ, тогда как экзогенные факторы могут в значительной степени влиять на этот риск. Основной вопрос состоит в том, достаточно ли научных доказательств для того, чтобы рекомендовать изменение образа жизни (пониженное потребление жиров животного происхождения и повышенное потребление фруктов, овощей и круп) для уменьшения риска [10]. Результаты некоторых исследований доказывают правильность таких рекомендаций, и эти данные можно предоставлять родственникам больных РПЖ по мужской линии, которые задают вопрос о влиянии диеты (уровень доказательности 2–3).

4.1. Литература

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337–47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251225>
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996 Jan;77(1):138–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630920>
3. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Apr;89(8):3367–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>
4. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002 Sep;168(3):906–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov;20(5):680–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>
6. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb;33(2):223–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6693200>
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):519–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229477>
9. Schmid H-P, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Dräger B J. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention. Recent Results Cancer Res* 2007;174:101–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302190>
10. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144904>

5. СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

Под популяционным или массовым скринингом понимается обследование мужчин (входящих в группу риска) без симптомов заболевания. Обычно оно проводится в рамках исследования и инициируется исследователем. В отличие от этого, ранняя диагностика или внеплановое обследование проводится в отдельных клинических случаях и инициируется лицом (пациентом), проходящим обследование, и/или его лечащим врачом. Оба типа обследований преследуют 2 главные цели.

1. Снижение смертности от РПЖ. Целью обследований не является ни выявление как можно большего количества карцином, ни выживаемость, поскольку последняя в значительной мере зависит от времени постановки диагноза.

2. Повышение качества жизни, которое имеет важное значение: при оценке увеличения продолжительности жизни используется поправка на качество жизни (индекс QALY).

В индустриальных странах прослеживаются чрезвычайно неоднородные тенденции смертности от РПЖ [1].

Смертность от РПЖ снизилась в США, Австрии, Объединенном Королевстве и Франции, в то время как в Швеции в период с 1960 по 1988 гг. 5-летний уровень выживаемости увеличился, вероятно вследствие более активного проведения диагностических мероприятий и лучшего выявления несмертельных опухолей [2]. Однако аналогичное исследование в Нидерландах не подтвердило эту тенденцию [3]. Снижение показателей смертности, наблюдаемое в последнее время в США, часто объясняется широким активным скринингом. Тем не менее все еще не представлены неоспоримые доказательства того, что скрининг по уровню ПСА снижает смертность от РПЖ [4] (уровень доказательности 2).

Нерандомизированная скрининговая программа в Тироле (Австрия), возможно, подтвердит гипотезу о том, что скрининг может эффективно снижать смертность от РПЖ. В рамках этой программы проводили раннюю диагностику и бесплатное лечение, которые называют причиной снижения уровня смертности от РПЖ в Тироле на 33% по сравнению с остальной территорией Австрии [5] (уровень доказательности 2b). Канадское исследование также отметило более низкий уровень смертности у пациентов, рандомизированных в группу активного скрининга РПЖ [6], хотя эти результаты подвергались критике [7]. Кроме того, положительные результаты, объясняемые скринингом, были опровергнуты исследованием, в котором сравнивалось проведение скрининга в г. Сиэтл (с широким применением скрининга населения) и в штате Коннектикут, США (где скрининг населения не распространен) [8]. Данное исследование не обнаружило различий в снижении уровня смертности от РПЖ (уровень доказательности 2), даже с учетом больших расхождений в методике проведения анализа на уровень ПСА и лечении.

В 2009 г. были опубликованы долгожданные результаты 2 проспективных рандомизированных исследований. В ходе скринингового исследования РПЖ легкого, яичников и колоректального рака (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – PLCO) 76 693 пациента в 10 исследовательских центрах США были рандомизированы в группу прохождения ежегодного ПСА-скрининга и пальцевого ректального исследования (ПРИ) или в группу обычного лечения (в качестве контрольной). По результатам 7-летнего последующего наблюдения показатель заболеваемости РПЖ на 10 000 человеко-лет составил 116 (2820 случаев рака) в скрининговой группе и 95 (2322 случаев рака) – в контрольной группе (отношение рисков 1,22) [9]. Показатель смертности на 10 000 человеко-лет составил 2 (50 летальных исходов) в скрининговой группе и 1,7 (44 летальных исхода) в контрольной группе (отношение рисков 1,13). Данные после 10 лет наблюдения были обработаны на 67% и коррелировали с этими общими результатами. Исследовательская группа проекта PLCO пришла к выводу, что смертность от РПЖ очень низка и лишь незначительно различается между 2 группами (уровень доказательности 1b).

Европейское рандомизированное скрининговое исследование РПЖ (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC) включало 162 243 мужчин из 7 стран в возрасте от 55 до 69 лет. Мужчин рандомизированно распределяли в группу для прохождения ПСА-скрининга (в среднем 1 раз в 4 года) или в контрольную группу, не подвергавшуюся скринингу. При 9-летней медиане наблюдения кумулятивная заболеваемость РПЖ составила 8,2% в экспериментальной группе и 4,8% – в контрольной группе [10]. Соотношение уровней смертности от РПЖ в экспериментальной группе по сравнению с контрольной составило 0,8. Разность абсолютных рисков составила 0,71 летальных исходов на 1000 мужчин. Это означает, что для предотвращения 1 смерти от РПЖ необходимо провести скрининг 1410 пациентов и лечение в 48 дополнительных случаях РПЖ. Исследователи ERSPC пришли к выводу, что ПСА-скрининг снизил уровень смертности на 20%, но был связан с высоким риском гипердиагностики (уровень доказательности 1b).

Оба исследования привлекли большое внимание и вызвали дискуссии. В исследовании PLCO уровень доказательности в экспериментальной группе составил 85% для ПСА и 86% для ПРИ. Однако показатель заболеваемости РПЖ в экспериментальной группе достиг 40% за первый год и вырос до 52% на 6-й год для ПСА, а в подгруппе ПРИ варьировал от 41 до 46%. Более того, достоверность результатов при проведении биопсии была лишь 40–52%, тогда как в исследовании ERSPC – 86%. Таким образом, исследование PLCO, вероятно, так и не сможет ответить на вопрос о том, влияет ли ПСА-скрининг на смертность от РПЖ.

В исследовании ERSPC эффективность применения скрининга можно будет по-настоящему оценить через 10–15 лет последующего наблюдения, особенно в связи с тем, что на результаты будет оказывать влияние уменьшение метастаза на 41% в экспериментальной группе. Основываясь на результатах этих 2 крупных рандомизированных исследований, подавляющее большинство урологических сообществ пришло к заключению, что в настоящее время широкое использование массового ПСА-скрининга не целесообразно. Вместо этого следует использовать раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с информированием мужского населения (см. также раздел 6. Диагностика). Нерешенными остаются 2 ключевых вопроса, по которым имеются лишь эмпирические данные:

- в каком возрасте следует начинать раннюю диагностику;
- каким должен быть интервал между обследованиями для ПСА и ПРИ.

Предлагается проводить исходное определение уровня ПСА в возрасте 40 лет, на основе которого можно установить частоту обследований [11] (степень рекомендации В). Для мужчин с начальным уровнем ПСА ≤ 1 нг/мл представляется достаточным 8-летний интервал между обследованиями [12]. Мужчинам старше 75 лет с исходным уровнем ПСА ≤ 3 нг/мл нет необходимости проходить дальнейшее ПСА-тестирование, поскольку риск смерти от РПЖ у этой группы очень низкий [13].

5.1. Литература

1. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001 Jun;92(6):893–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11351313>
2. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996 Sep;88(17):1216–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780631>
3. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971–1989. *Int J Cancer* 1999 May;81(4):551–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225443>
4. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007 Apr;18(3):279–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206534>
5. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001 Sep;58(3):417–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549491>
6. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38(2):83–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973093>
7. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999 Feb;40(2):130–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386474>
8. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002 Oct;325(7367):740.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364300>
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar;360(13):1310–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar;360(13):1320–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>
11. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rübber H. [Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. *Urologe A* 2010 Feb;49(2):181–9 [Article in German].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180057>
12. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005 Feb;65(2):343–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>
13. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2008 Apr;174(2)(Suppl 1):600 abstract #1751.

6. ДИАГНОСТИКА*

К основным средствам диагностики РПЖ относятся ПРИ, концентрация ПСА в сыворотке крови и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Окончательный диагноз ставится при обнаружении аденокарциномы в биопсийном или послеоперационном материале предстательной железы. Патоморфологические исследования также позволяют стадировать и определять распространенность опухоли.

6.1. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ)

Большинство новообразований предстательной железы локализируются в периферической зоне предстательной железы, и могут быть выявлены при ПРИ, если их объем достигает 0,2 мл и более. Выявление подозрительных уплотнений с помощью ПРИ является абсолютным показанием для проведения биопсии предстательной железы. Примерно у 18% всех больных РПЖ выявляется только по подозрительным участкам при ПРИ независимо от уровня ПСА [1] (уровень доказательности 2a). Выявление подозрительных участков при ПРИ у больных с уровнем ПСА < 2 нг/мл имеет положительную прогностическую ценность 5–30% [2] (уровень доказательности 2a).

6.2. Простатический специфический антиген (ПСА)

Диагностика РПЖ кардинально улучшилась с введением анализа на уровень ПСА [3]. ПСА является калликреинподобной протеазой сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками предстательной железы. Для практических целей можно сказать, что он органоспецифический, однако не является специфическим для рака. Поэтому его серологический уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя является более достоверным прогностическим фактором рака, чем выявление подозрительных участков методами ПРИ и ТРУЗИ [4].

Существует множество коммерческих диагностических наборов для измерения уровня ПСА, но единые международные стандарты относительно этого показателя не установлены [5]. Уровень ПСА является непрерывным параметром, т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ (табл. 4). Это означает, что нет общепринятого порогового или граничного значения этого показателя. Недавнее исследование по профилактике РПЖ, проведенное в США, подтвердило данные о том, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови [6] (уровень доказательности 2a). В табл. 4 представлено соотношение между наличием РПЖ и уровнем ПСА в сыворотке крови у 2950 мужчин с нормальным уровнем ПСА в группе плацебо.

Таблица 4. Риск РПЖ при низком уровне ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ
0–0,5	6,6%
0,6–1	10,1%
1,1–2	17,0%
2,1–3	23,9%
3,1–4	26,9%

Эти данные подтверждают актуальность вопроса о понижении порогового уровня ПСА, так как это позволит избежать выявления клинически незначимых доброкачественных опухолей, которые с большой степенью вероятности не представляют угрозу для жизни [7]. До настоящего момента не получено долгосрочных данных, на основании которых можно было бы определить оптимальное пороговое значение ПСА для выявления непальпируемого, но клинически значимого РПЖ (уровень доказательности 3).

Было предложено использовать некоторые модификации значения ПСА в сыворотке, которые могут повысить специфичность этого показателя для ранней диагностики РПЖ, а именно: плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны, возрастные нормы и молекулярные формы ПСА. Тем не менее эти производные и некоторые изоформы ПСА (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) не представляют большой ценности в клинической практике и, следовательно, не были включены в данные рекомендации.

*Благодарность: Раздел 6.4 написан с использованием Рекомендаций исследовательской группы урологической онкологии Австрийского общества урологов и андрологов (W. Hörtl, W. Loidl, M. Rauchenwald, M. Müller, M. Klimpfinger, A. Schratte-Sehn, C. Brössner).

6.2.1. Соотношение свободного и общего ПСА (с/о ПСА)

Соотношение с/о ПСА является наиболее исследованным и широко используемым в клинической практике критерием для дифференциальной диагностики ДППЖ и РПЖ. Этот показатель позволяет определить категории риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл и отрицательным результатом ПРИ. В ходе проспективного многоцентрового исследования РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с с/о ПСА < 0,1 и только у 8% мужчин с с/о ПСА > 0,25 [8] (уровень доказательности 2а). Несмотря на это, данный критерий следует использовать с осторожностью, поскольку на с/о ПСА могут влиять некоторые методологические и клинические факторы. Например, свободный ПСА нестабилен как при комнатной температуре, так и при 4° С. К тому же могут различаться условия анализа, а сопутствующая ДППЖ в предстательной железе больших размеров может привести к эффекту «разведения» [9]. Кроме того, с/о ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА в сыворотке > 10 нг/мл и при последующем наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ.

6.2.2. Скорость ПСА, время удвоения ПСА

Существует 2 способа измерения изменений ПСА во времени:

- скорость ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА в сыворотке (нг/мл/год) [10] (уровень доказательности 1b);
- время удвоения ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА в сыворотке с течением времени, отражая относительные изменения [11].

Эти 2 критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, прошедших лечение по поводу РПЖ [12]. Тем не менее их использование в диагностике РПЖ ограничено из-за сопутствующих состояний (большой объем предстательной железы, ДППЖ), неодинаковых интервалов между измерениями ПСА и увеличения/снижения скорости и времени удвоения ПСА с течением времени. По результатам проспективных исследований, эти показатели не предоставляют дополнительной прогностической информации по сравнению с ПСА [13–16].

6.2.3. Маркер ПСА-3

В отличие от описанных выше сывороточных маркеров ПСА-3 – простатспецифическая не кодирующая мРНК – измеряется в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы. Преимуществом ПСА-3 является его несколько более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с ПСА. Уровень ПСА-3 отражает небольшие, но значимые увеличения показателя при положительном результате биопсии [17], однако не зависит от объема предстательной железы или простатита [18–20]. Информация о том, связан ли уровень ПСА-3 с агрессивностью опухоли, противоречива. Хотя этот показатель потенциально имеет прогностическую ценность для выявления РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА, у которых первичная биопсия тем не менее показала отрицательный результат, метод определения ПСА-3 остается экспериментальным. В ближайшем будущем несколько молекулярных диагностических анализов, возможно, будут использоваться не только в лабораториях, но и в клинической практике, например для обнаружения гибридных генов TMPRSS2-erg, специфических для РПЖ, в осадке мочи после массажа [21, 22].

На данном этапе ни один из перечисленных биомаркеров не используется в клинической практике в качестве основания для назначения отдельным пациентам проведения биопсии предстательной железы с целью исключить РПЖ.

6.3. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

Не всегда можно увидеть классическое изображение гипоехогенного участка в периферической зоне предстательной железы [23]. ТРУЗИ в режиме серой шкалы не позволяет определить РПЖ с достаточной достоверностью. Поэтому направленная биопсия предполагаемых пораженных участков не является эффективной заменой систематической биопсии. Однако дополнительная биопсия под контролем ТРУЗИ предполагаемых пораженных участков может оказаться полезной.

6.4. Биопсия предстательной железы

6.4.1. Первичная биопсия

Показаниями для назначения биопсии предстательной железы являются уровень ПСА и/или подозрительные участки, выявленные во время ПРИ. Также при назначении биопсии следует учитывать возраст пациента, возможные сопутствующие патологии (индекс ASA и индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона) и осложнения.

Высокий уровень ПСА, выявленный в одном исследовании, не является прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить уровень ПСА через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях (т.е. без эякуляции и без манипуляций, таких как катетеризация, цистоскопия или трансуретральная резекция – ТУР, и при отсутствии инфекций мочевых путей) в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов [24, 25] (уровень доказательности 2а).

В настоящее время проведение биопсии предстательной железы под контролем ультразвука является стандартным методом диагностики. Хотя при биопсии предстательной железы используется преимущественно трансректальный способ, некоторые урологи производят ее перинеально. Частота обнаружения рака при помощи перинеальной биопсии предстательной железы сопоставима с частотой обнаружения при трансректальной биопсии [26, 27] (уровень доказательности 1b).

Перинеальный способ под контролем ультразвука является полезной альтернативой в особых случаях, например после протектомии.

6.4.2. Повторная биопсия

Показаниями для назначения повторной биопсии являются:

- увеличивающийся или стабильно высокий уровень ПСА, подозрительные участки, выявленные при ПРИ;
- атипичная мелкоацинарная пролиферация.

Оптимальный срок проведения повторной биопсии не установлен. Его определяют на основании результатов патоморфологического исследования первичной биопсии атипичной мелкоацинарной пролиферации с учетом серьезности подозрений на РПЖ (высокий или быстро растущий уровень ПСА, подозрительные уплотнения при ПРИ, семейный анамнез). Чем позднее проводится повторная биопсия, тем выше частота обнаружения РПЖ [28].

Наличие ПИН высокой степени, без дополнительных исследований, больше не рассматривают в качестве показания к повторной биопсии [29] (уровень доказательности 2a). Таким образом, направление на повторную биопсию следует выдавать на основании других клинических критериев, например результатов ПРИ и уровня ПСА. При наличии множественных очагов ПИН (выявленной в нескольких биоптатах), возможно, есть основания для ранней повторной биопсии, так как в таком случае риск развития РПЖ несколько повышается [30]. Если клинические подозрения на РПЖ сохраняются несмотря на отрицательные результаты биопсийных исследований, можно провести МРТ на наличие РПЖ в передних отделах железы, а затем биопсийные исследования под контролем ТРУЗИ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) на подозрительных участках [31].

6.4.3. Сатурационная биопсия

Заболеваемость РПЖ, выявляемая при помощи повторной сатурационной биопсии, варьируется от 30 до 43% и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсийных исследованиях [32] (уровень доказательности 2a). В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет выявить дополнительно в 38% случаев РПЖ. Однако недостатком этого способа (3-D стереотаксической биопсии) является высокая частота развития задержки мочеиспускания (10%) [33] (уровень доказательности 2b).

6.4.4. Участки забора ткани и количество столбиков

При первичной биопсии забор ткани следует выполнять в периферических отделах предстательной железы как можно более латерально и сзади. Дополнительные столбики нужно взять при помощи ПРИ/ТРУЗИ из предполагаемых пораженных участков, которые определяются индивидуально в каждом случае.

Секстантная биопсия больше не считается эффективной. При объеме предстательной железы 30–40 см³ необходимо взять не менее 8 столбиков. С увеличением количества столбиков более 12 точность анализа существенно не изменяется [34] (уровень доказательности 1a). По результатам Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована 10-точечная биопсия [35] (уровень доказательности 2a).

6.4.5. Диагностическая ТУР предстательной железы (ТУР ПЖ)

Проведение диагностической ТУР ПЖ вместо повторных биопсий нецелесообразно. Частота обнаружения при этом методе не превышает 8%, что свидетельствует о его неэффективности при диагностике рака [36] (уровень доказательности 2a).

6.4.6. Биопсия семенных пузырьков

Четкие показания для проведения биопсии семенных пузырьков пока не определены. При уровне ПСА > 15–20 нг/мл биопсия показана, только если ее результаты будут иметь решающее значение при определении лечения, т.е. если они могут исключить радикальное удаление вследствие распространения опухоли в семенные пузырьки или радикальную радиотерапию. При уровне ПСА > 15–20 нг/мл вероятность прорастания опухоли в семенные пузырьки составляет 20–25% [37] (уровень доказательности 2a).

6.4.7. Биопсия переходной зоны

Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны (ПЗ) характеризуется очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому забор ткани ПЗ следует проводить только при повторной биопсии [38] (уровень доказательности 1b).

6.4.8. Антибиотики

Применение пероральных или внутривенных форм антибиотиков является самым современным методом лечения. Оптимальная дозировка и продолжительность курса лечения определяются индивидуально. Предпочтительными препаратами считаются хинолоны, при этом ципрофлоксацин более эффективен, чем офлоксацин [39] (уровень доказательности 1b).

6.4.9. Местная анестезия

Современным методом является перипростатическая нервная блокада под контролем ультразвука [40] (уровень доказательности 1b). Расположение депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интравенальное введение местного анестетика значительно уступает по эффективности перипростатическому введению [41] (уровень доказательности 1b).

6.4.10. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

ТАБ менее эффективна, чем трансректальная толстоигольная биопсия под контролем ТРУЗИ из-за недостатка урологических патоморфологов, специализирующихся в цитологии. Кроме того, при помощи трансректальной толстоигольной биопсии можно более точно определить сумму баллов по Глисон и размер опухоли.

6.4.11. Осложнения

Частота развития осложнений после биопсии невысока (табл. 5) [42]. Среди незначительных осложнений встречаются такие, как макрогематурия и гематоспермия. Серьезное инфицирование после биопсии наблюдались менее чем в 1% случаев. Увеличение в последнее время количества столбиков при проведении биопсии не привело к росту серьезных осложнений, требующих лечения. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием [43] (уровень доказательности 1b).

Таблица 5. Процент осложнений биопсии независимо от количества столбиков*

Осложнения	% биопсий
Гематоспермия	37,4
Кровотечение из уретры, мочевого пузыря (> 1 дня)	14,5
Повышенная температура	0,8
Уросепсис	0,3
Ректальное кровотечение	2,2
Задержка мочеиспускания	0,2
Простатит	1
Эпидидимит	0,7

* Составлено на основе Согласованных рекомендаций Национальной онкологической сети США (Consensus Guidelines NCCN), издание 1-е, 2007 [33].

6.5. Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы

6.5.1. Макроскопическое исследование и обработка

Материалы биопсии предстательной железы, полученные с разных участков, обычно направляются в патоморфологическую лабораторию в отдельных пробирках и должны подвергаться обработке в отдельных контейнерах. Перед обработкой регистрируют количество столбиков в каждой пробирке и длину каждого столбика. Установлено, что длина биоптата предстательной железы в патоморфологическом препарате существенно влияет на частоту обнаружения РПЖ [44]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в один контейнер помещают не более 3 столбиков и используют губки и бумагу [45, 46]. Для лучшего обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на 3 части [38]. Рекомендуется также фиксировать промежуточные срезы на случай, если потребуется дополнительное иммуногистохимическое исследование.

6.5.2. Микроскопическое исследование и заключение

Диагностика РПЖ основывается на патоморфологическом исследовании. Тем не менее иммуногистохимия также может быть эффективной [47, 48]. Если выявлено подозрение на РПЖ, следует использовать дополнительные методы окраски (например, окрашивание базальных клеток) и окрашивание дополнительных (более глубоких) срезов [48, 49]. При подозрении на опухоль в биоптате сомнения на счет диагноза зачастую можно разрешить с помощью консультации коллег или мнения специалистов сторонней

организации [47]. В заключении по биопсии предстательной железы следует использовать четкую, ясную терминологию [46] (табл. 6) и избегать таких терминов, как «атипия», «атипичные железы» и «потенциально злокачественное новообразование».

Таблица 6. Диагностические термины для использования в заключении по результатам биопсии предстательной железы*

- Доброкачественное новообразование/отсутствие рака. При необходимости следует включать описание (например, атрофия). Также можно указать хроническое воспаление (факультативно)
- Острое воспаление, отрицательный результат на наличие злокачественного новообразования
- Атипичная аденоматозная гиперплазия/аденоз, злокачественное новообразование не обнаружено
- Гранулематозное воспаление, отрицательный результат на наличие злокачественного новообразования
- ПИН высокой степени, отрицательный результат на наличие аденокарциномы
- ПИН высокой степени с нетипичными железами и подозрением на аденокарциному
- Участок атипичной ткани/узел с подозрением на аденокарциному
- Аденокарцинома

* Из: *Van der Kwast, 2003 [36]*.

Для каждого участка биопсии следует указывать процент положительных столбиков с карциномой и сумму баллов по Глиссону на основании системы, принятой в 2005 г. [50].

Согласно действующему международному соглашению (модифицированная) сумма баллов по Глиссону для опухолей, выявленных при биопсии предстательной железы, состоит из балла по шкале Глиссона, доминантного (наиболее обширного) компонента карциномы, и наивысшего балла независимо от обширности компонента (правило 5% не применяется). Если карцинома преимущественно состоит из компонентов с баллом 4/5, небольшой процент обнаруженных клеток (< 5% объема опухоли) с баллом по шкале Глиссона 2 или 3 не принимается во внимание. Сумму баллов по Глиссону 4 и ниже в заключении по биопсии предстательной железы указывать не следует [50]. Необходимо обозначать наличие инфильтративно-протокового рака или экстрапростатического распространения опухоли. Кроме описания характеристик карциномы для каждого участка биопсии, следует указать общую сумму баллов по Глиссону на основе результатов отдельных столбиков. Обычно указывают наличие периневральной инвазии, несмотря на противоречивые данные о ее прогностической ценности [51, 52]. Процент (%) и длина (мм) опухоли в каждом столбике ткани свидетельствуют об объеме опухоли, ее распространении за пределы предстательной железы и прогнозе простатэктомии [52–54], поэтому их следует указывать. Длина карциномы (мм) и процент опухоли в биопсийном материале имеют одинаковую прогностическую ценность [55].

Размер небольшого единичного очага аденокарциномы, выявленного только в 1 столбике, следует точно обозначить (например, «< 1 мм» или «< 1%»), поскольку это может служить показанием для проведения дополнительных диагностических мероприятий перед назначением лечения. По результатам некоторых исследований, выявление в 1 столбике карциномы длиной < 3 мм с суммой баллов по Глиссону 5–6 во многих случаях связано с клинически незначимой опухолью и с высокой вероятностью спонтанной регрессии рака [56–58]. Биоптат предстательной железы, не содержащий железистой ткани, может определяться как непригодный для диагностики, за исключением стадирующей биопсии.

В недавнем исследовании оценивались совпадение показателей и изменение прогностических групп при использовании традиционной и модифицированной шкалы Глиссона [59]. Оценку проводили по результатам 172 пункционных биопсий предстательной железы пациентов, которые впоследствии подверглись радикальной простатэктомии (РПЭ). Исследовались 4 прогностические группы, классифицированные на основании шкалы Глиссона, с баллами 2–4, 5–6, 7 и 8–10. Чтобы проверить дискриминационную способность модифицированной шкалы Глиссона, сравнивалось время до биохимического рецидива в разных прогностических группах согласно традиционной и измененной шкалы. Результаты модификаций, внесенных в шкалу Глиссона Согласно рекомендациями Международного общества урологических патоморфологов, ярче всего проявились в подгруппе с суммой Глиссона 5–6, которая характеризовалась самым низким процентом совпадения, и заключались в изменении прогностических групп по Глиссону на более высокие. Из 172 пациентов, у которых прогностическая группа по Глиссону была изменена (на более высокую) только на основании модифицированной шкалы, 46 (26,7%) пациентов имели более высокий дооперационный уровень ПСА, более обширные опухоли, положительный хирургический край и более высокую патоморфологическую стадию. В этом исследовании с помощью измененной шкалы Глиссона удалось определить больше пациентов в агрессивной прогностической группе с суммой баллов по Глиссону 8–10, у которых выживаемость без биохимического рецидива после РПЭ была значительно меньше (логранговый критерий $p = 0,011$). Согласно результатам этого исследования

рекомендации Международного общества урологических патоморфологов значительно усовершенствовали традиционную шкалу Глисона.

6.6. Патоморфологическое исследование материалов РПЭ

6.6.1. Обработка материалов РПЭ

Целью патоморфологического исследования материала РПЭ является предоставление информации о патоморфологической стадии, степени и состоянии хирургического края РПЖ. Перед заливкой для патоморфологической обработки регистрируют вес и размеры образцов. Обычно рекомендуется заливать все материалы РПЭ для лучшего определения локализации, множественности и однородности опухоли. Однако в целях экономии можно также заливать часть материала с использованием стандартной методики, особенно при увеличенной предстательной железе (> 60 г). Наиболее целесообразный способ включает полную заливку задней (дорсальной) части предстательной железы и заливку одного переднемедиального левого и правого сегмента. В сравнении с полной заливкой метод частичной заливки обеспечил 98% обнаружение РПЖ с суммой баллов по Глисона ≥ 7 и точное стадирование в 96% случаев [60].

После доставки в патоморфологическую лабораторию весь материал РПЭ окрашивают, чтобы оценить состояние хирургического края. Материал фиксируют в буферном формалине, предпочтительно перед нарезанием образцов, так как при нарезании ткань деформируется.

Как правило, необходимая фиксация достигается при выдерживании материала РПЭ в фиксирующем растворе несколько дней. Для улучшения фиксации можно использовать введение формалина с помощью шприца с иглой 21G (0,8 мм), что обеспечит более однородную фиксацию и лучшее нарезание через 24 ч [61]. После фиксации верхушку снимают и нарезают (пара-)сагиттальные или радиальные срезы; «бритвенный» метод не рекомендуется [62]. Факультативно можно изготовить сагиттальные срезы шейки мочевого пузыря. Из остального материала РПЭ обычно нарезают поперечные срезы толщиной 3–4 мм, перпендикулярно к задней поверхности. Полученные кусочки ткани можно заливать в застывающие среды и обрабатывать целыми блоками или после нарезания кубиками. Обработка целых блоков обеспечивает лучшую топографическую визуализацию карциномы и сокращает время патоморфологического исследования. Однако это более длительная и дорогостоящая процедура, требующая специализированного оборудования и квалифицированного персонала. Хотя нарезание целых блоков может быть необходимым для научного исследования, в патоморфологической практике у этого метода больше недостатков, чем преимуществ.

6.6.1.1. Рекомендации по обработке материала простатэктомии

Желательно осуществлять заливку в застывающие среды всего материала либо традиционным способом (кубиками), либо целыми блоками
Перед нарезанием следует окрасить всю поверхность материала РПЭ, чтобы определить состояние хирургического края
Верхушку следует исследовать отдельно при помощи конического метода и сагиттальных или радиальных срезов

6.6.2. Заключение по исследованию материала РПЭ

Патоморфологическое заключение предоставляет важную информацию о прогностических параметрах, необходимую для принятия клинических решений (табл. 7). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому образцу, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (табл. 8). Таким образом достигается более четкое и полное изложение результатов патоморфологического исследования [63].

Таблица 7. Информация, указываемая в патоморфологическом заключении

Типирование (> 95% РПЖ представляют типичные (ацинарные) аденокарциномы)
Сумма баллов по Глисона
Стадирование и состояние хирургического края опухоли
При необходимости локализация и размер распространения за пределы предстательной железы, наличие инвазии в шейку мочевого пузыря, латеральное распространение или инвазия семенных пузырьков, локализация и размер положительного хирургического края
Можно дополнительно указать информацию о множественности, диаметре доминирующей опухоли и зональное расположение (переходная, периферическая зона, передняя поверхность) доминирующей опухоли

Таблица 8. Пример контрольного списка для заключения по исследованию материала РПЭ

Патоморфологический тип
Тип карциномы, например, обычный ацинарный, протоковый и т.п.
Патоморфологическая степень
Первичная (доминирующая) степень
Вторичная степень
Третичная степень (если применимо)
Сумма баллов по шкале Глисона
Примерный процент баллов 4 или 5 по шкале Глисона (факультативно)
Количественное определение опухоли (факультативно)
Процент поражения предстательной железы
Размер опухоли доминирующего узла (если определен), максимальный диаметр в мм
Патоморфологическое стадирование (pTNM)
Наличие распространения за пределы предстательной железы (очагового или диффузного)
Если присутствует, указать локализацию
Наличие инвазии семенных пузырьков
Если применимо, регионарные лимфатические узлы
Локализация
Количество удаленных лимфатических узлов
Количество пораженных лимфатических узлов
Хирургический край
Наличие карциномы в крае
Если присутствует, указать расположение и инвазию в пределах или за пределами предстательной железы
Другое
Инвазия сосудов, если обнаружена
Локализация (место, зона) доминантной опухоли (факультативно)
Перинеуральная инвазия (факультативно)
Если присутствует, указать инвазию в пределах или за пределами предстательной железы

6.6.2.1. Сумма баллов по Глисону

Оценка обычной аденокарциномы предстательной железы по (модифицированной) шкале Глисона [50] является самым надежным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и результатов лечения. Поэтому сумму баллов по Глисону включают как один из параметров в номограммы, оценивающие риск рецидива после простатэктомии [64].

6.6.2.2. Расшифровка суммы баллов по Глисону

Сумма баллов по Глисону – это сумма баллов 2 самых доминантных (по объему) участков по шкале Глисона. Если присутствует только 1 балл, он удваивается. Если участок занимает $\leq 5\%$ объема опухоли, его балл не учитывается в сумме баллов по Глисону (правило 5%). Кроме суммы баллов по Глисон, необходимо указывать отдельно первичный и вторичный баллы (например, сумма баллов по Глисон 7 [4 + 3]). При множественных опухолях дается общая сумма баллов по Глисон с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага опухоли. Третичный балл по шкале Глисона 4 или 5, особенно если его участок превышает 5% объема опухоли предстательной железы, является неблагоприятным прогностическим фактором биохимического рецидива. В дополнение к сумме баллов по Глисон, следует указывать наличие третичного балла и примерный процент соответствующего участка от объема опухоли [65].

6.6.2.3. Определение экстрапростатического распространения

Для определения стадии РПЖ рекомендуется использовать систему стадирования TNM Международного союза по борьбе с раком (International Union Against Cancer – UICC) [62, 66]. Она оценивает анатомическое распространение опухоли, которое может иметь (например, подстадия pT3) или не иметь (например, подстадия pT2) прогностическую ценность.

Для обозначения наличия опухоли за пределами предстательной железы рекомендуется употреблять термин «экстрапростатическое распространение». Экстрапростатическое распространение определяют как карциному, проросшую в перипростатическую клетчатку или распространившуюся за пределы предстательной железы, например в нервно-сосудистый пучок или на переднюю поверхность предстательной железы. Инвазия в шейку мочевого пузыря также рассматривается как экстрапростатическое распространение.

Рекомендуется указывать не только расположение, но и степень экстрапростатического распространения, поскольку она влияет на риск рецидива [67, 68]. Не существует общепринятого международного определения терминов «очаговое», «неочаговое» и «обширное экстрапростатическое распространение». Одни исследователи к очаговому относят экстрапростатическое распространение «в нескольких железах» [69] или распространение менее 1 поля зрения при большом увеличении микроскопа [68], тогда как другие измеряют глубину распространения в мм [70]. В настоящее время клинически целесообразным представляется определять размер экстрапростатического распространения (например, «менее или более 1 поля зрения при большом увеличении микроскопа» или «1 мм»).

Относительно верхушки предстательной железы не существует единого мнения о способе определения экстрапростатического распространения в этой локализации. В данном случае прорастание опухоли в скелетные мышцы не рассматривается как экстрапростатическое распространение. Следует отметить, что для опухоли в верхушке предстательной железы не существует стадии pT4. В шейке мочевого пузыря следует различать микроскопическую инвазию тонких волокон гладкой мышцы и обширную инвазию стенки мочевого пузыря, поскольку первая не является независимым прогностическим фактором биохимического рецидива [71, 72] и должна рассматриваться как экстрапростатическое распространение (pT3a). Положительный хирургический край шейки мочевого пузыря должен обозначаться как экстрапростатическое распространение (pT3a) с положительным хирургическим краем, а не как стадия pT4. Некоторые исследователи рассматривают инвазию толстых волокон гладких мышц как обширную инвазию [73], которая определяется урологом.

6.6.3. Объем РПЖ

Мнения о прогностической ценности объема опухоли предстательной железы в материале РПЭ неоднозначны, учитывая несколько противоречивых исследований, которые подтверждают либо опровергают этот показатель как независимый прогностический фактор [68, 74–77]. Тем не менее граничный объем РПЖ 0,5 см³ продолжают использовать как важный критерий дифференциации клинически значимых и незначимых опухолей [74]. Кроме того, усовершенствование рентгенографических методов позволяет более точно определить объем опухоли без хирургического вмешательства. Таким образом, при наличии доминирующего опухолевого узла рекомендуется указывать его максимальный диаметр в миллиметрах.

6.6.4. Состояние хирургического края

Состояние хирургического края является независимым фактором риска биохимического рецидива. Как правило, можно получить точную информацию о состоянии хирургического края.

- Край является положительным, если опухолевые клетки контактируют с окрашенным краем образца.
- Край является отрицательным, если опухолевые клетки располагаются очень близко к окрашенному краю [75] или на неокрашенной поверхности ткани.

Если на ткани имеются серьезные повреждения (как правило, в верхушке), определить состояние хирургического края не всегда возможно [78]. Состояние хирургического края не зависит от стадии рака, а положительный край не свидетельствует об экстрапростатическом распространении [79]. Для подтверждения связи между размером положительного края и риском рецидива недостаточно научно обоснованных доказательств [68]. Однако необходимо указывать (много)очаговость и размер положительного края, например линейный размер в миллиметрах или количество блоков с положительным краем.

6.6.5. Другие факторы

Согласно единому мнению представителей Американского колледжа патологов [80] проведенных исследований недостаточно, чтобы подтвердить прогностическую и клиническую ценность вне стандартной клинической практики дополнительных потенциальных биомаркеров (категрия III), таких как перинеуральная инвазия, нейроэндокринная дифференцировка, микрососудистая плотность, округлость ядер, структура хроматина, другие кариометрические показатели, маркеры пролиферации, производные ПСА и другие факторы (онкогены, опухолевые супрессоры, гены апоптоза и др.).

6.7. Литература

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365–74 (level

- of evidence: 2a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696>
 3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct;317(15):909–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609>
 4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>
 5. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>
 6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239–46. (level of evidence: 2a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
 7. Stamey TA, Freiha FS, McNeal J, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993 Feb;71(3 Suppl):933–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>
 8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, de Kernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. 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 May 20;279(19):1542–7 (level of evidence: 2a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>
 9. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan;79(1):104–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733>
 10. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr 22–29;267(16):2215–20 (level of evidence: 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>
 11. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993 Mar 15;71(6):2031–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277>
 12. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181–5; discussion 2185–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743>
 13. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):976–7; discussion 978–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768>
 14. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostatespecific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):291–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749>
 15. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA, Vickers AJ, Lilja H. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3591–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506163>
 16. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen

- velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan 20;27(3):398–403.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972>
17. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1587–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>
 18. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44:8–15; discussion 15–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>
 19. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 May;179(5):1804–9; discussion 1809–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398>
 20. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010 Jan 1;70(1):10–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043>
 21. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008 Winter;10(1):44–69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470278>
 22. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, Schalken JA. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):275–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409690>
 23. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar;170(3 Pt 1):609–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644656>
 24. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May 28;289(20):2695–700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771116>
 25. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):59–64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>
 26. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb;71(2):191–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081>
 27. Takenaka A, Hara R, Ishimura T et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008 June;11:134–8.
<http://www.nature.com/pcan/journal/v11/n2/full/4500985a.html#t>
 28. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
 29. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
 30. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976>
 31. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouyé S, Leroy X, Biserte J, Villers A. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb;19(2):470–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758786>
 32. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous

- negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):498–505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>
33. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636>
 34. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006 May;175(5):1605–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
 35. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1–88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
 36. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov;62(5):883–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>
 37. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996 Nov;48(5):757–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>
 38. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, Rehder P, Horninger W, Bartsch G, Frauscher F. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):916–21; discussion 921.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>
 39. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000 Apr;85(6):682–5 (level of evidence: 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>
 40. Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002 May;41(5):508–14; discussion 514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>
 41. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004 Oct;22(4):281–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224>
 42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V.2.2007. Page: PROSD-A, 3.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf
 43. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Barbone F, Selli C. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urol* 2007 Sep;70(3):501–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919>
 44. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, Bostwick DG. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002 May;59(5):698–703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>
 45. Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF; Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003 May;56(5):336–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719451>
 46. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, Mairinger T. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000 Sep;31(9):1102–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578>
 47. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Aug;123(8):687–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224>
 48. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun;130(6):835–43.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037>
49. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998 Apr;109(4):416–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395>
 50. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29:1228–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
 51. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999 Dec;54(6):1039–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604705>
 52. Sebo TJ, Chevillet JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001 Jun;91(11):2196–204.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602>
 53. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002 May;167(5):2032–5; discussion 2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432>
 54. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Dorey F, Aronson WJ; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2215–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788>
 55. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, Bismar TA. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008 Aug;53(2):177–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501>
 56. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004 Jan;45(1):36–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667513>
 57. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH, van der Kwast TH. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer* 2005 Feb 15;103(4):708–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648082>
 58. Trpkov K, Gao Y, Hay R, Yimaz A. No residual cancer on radical prostatectomy after positive 10-core biopsy: incidence, biopsy findings, and DNA specimen identity analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun;130(6):811–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740032>
 59. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180(2):548–52; discussion 552–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550106>
 60. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001 May;32(5):494–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367>
 61. Ruijter ET, Miller GJ, Aalders TW, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Boon ME. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed-II MPC Study Group. *J Pathol* 1997 Nov;183(3):369–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995>
 62. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
 63. Chan NG, Duggal A, Weir MM, Driman DK. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg* 2008 Aug;51(4):284–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652>
 64. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update

- of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
65. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007 May;8(5):411–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898>
 66. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):349–59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765206>
 67. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1–2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998 Aug;29(8):856–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712429>
 68. Marks M, Koch, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar B, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007 Aug;38(8):1207–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720>
 69. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993 Jul;150(1):135–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422>
 70. Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007 Feb;31(2):311–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778>
 71. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004 Sep;64(3):551–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591>
 72. Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int* 2009; Oct 26. Epub ahead of print.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863529>
 73. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000 Dec;51(5):423–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612>
 74. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1155–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486>
 75. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005 May;216:34–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
 76. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004 Aug;172(2):508–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716>
 77. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-vandeKaa CA. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):237–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988>
 78. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, Fleshner NE, Cheung C, Belanger EC, Amin MB, Boccon-Gibod L, Bostwick DG, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, Jones EC, Montironi R, Moussa M, Sweet JM, Trpkov K, Wheeler TM, Srigley JR. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2008 Oct;32(10):1503–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939>
 79. Chuang AY, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organconfined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2008 Aug;32(8):1201–6.

80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>
Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000 Jul;124(7):995–1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>

7. СТАДИРОВАНИЕ

Первичная оценка распространенности РПЖ обычно проводится при помощи ПРИ, уровня ПСА, остеосцинтиграфии и, дополнительно в особых случаях, компьютерной томографии (КТ), МРТ и рентгенографии грудной клетки.

7.1. Определение стадии Т

Первый уровень – это определение местного распространения опухоли, при котором наибольшее влияние на выбор лечения имеет дифференциация интракапсулярной (Т1–Т2) и экстракапсулярной (Т3–Т4) опухолей. Зачастую ПРИ недооценивает размер опухоли; с помощью ПРИ стадия рака была правильно диагностирована в менее 50% случаев [1]. Тем не менее более сложные исследования для корректного определения стадии Т рекомендуются только в особых случаях, когда более точное стадирование непосредственно влияет на выбор лечения, т.е. когда рассматривается радикальное лечение.

Более высокий уровень ПСА в сыворотке крови указывает на более тяжелую стадию. Однако, как показывает практика, при измерении уровня ПСА у отдельных пациентов он не позволяет с достоверно предсказать окончательную, патоморфологическую стадию. Поскольку ПСА вырабатывается и в доброкачественных, и в злокачественных тканях предстательной железы, нет прямой корреляции между концентрацией ПСА в сыворотке крови и клинической и патоморфологической стадиями опухоли [2–4]. При этом комбинированное использование уровня ПСА в сыворотке, суммы баллов по Глисон при биопсии предстательной железы и клинической стадии Т показывает лучшие результаты при прогнозировании окончательной патоморфологической стадии, чем каждый из параметров в отдельности [5].

Возможность прогнозирования стадии Т на основе молекулярных форм ПСА пока недоказана. Как показали исследования, процент свободного ПСА не позволяет диагностировать неметастазирующую опухоль в общей популяции, хотя в группе пациентов с нормальными результатами ПРИ и общим ПСА 4,1–10 нг/мл этот показатель позволял достаточно достоверно диагностировать опухоль с благоприятным прогнозом. Общий ПСА и ПСА, связанный с антихимоотрипсином (ПСА-АХТ), возможно, более эффективно определяют послеоперационную патоморфологическую стадию, чем их производные; однако это не оправдывает замену общего ПСА на ПСА-АХТ в номограммах Партини [7]. Прежде чем использовать одну из форм ПСА в качестве единственного критерия стадирования, необходимо провести крупные многоцентровые исследования.

Наиболее распространенным методом визуализации предстательной железы является ТРУЗИ.

Однако, при ТРУЗИ видно только 60% опухолей, а остальное не распознается из-за экзогенности. С помощью сочетания ПРИ и ТРУЗИ можно определить РПЖ стадии Т3а более точно, чем отдельно каждым из этих методов [8]. ТРУЗИ не позволяет определить размер опухоли с достаточной точностью и не рекомендуется как метод стадирования в клинической практике. При ТРУЗИ не диагностируется примерно 60% опухолей стадии рТ3 [9] (уровень доказательности 3).

3-мерное ультразвуковое исследование (3D УЗИ) является неинвазивным методом получения объемного изображения солидных новообразований с диагностической точностью 91% [10]. Проводилось исследование нескольких модификаций 3-мерного черно-белого ТРУЗИ. Большая чувствительность обнаружения РПЖ достигалась при использовании энергетического цветного доплера и контрастных веществ: было установлено, что наличие или отсутствие сосудов, пронизывающих капсулу, как способ определения экстракапсулярного распространения является важным диагностическим фактором [11, 12]. К сожалению, получение этих данных в большой степени зависит от квалификации специалиста, проводящего ТРУЗИ. Таким образом, дифференциация опухолей стадии Т2 и Т3 не должна основываться исключительно на результатах ТРУЗИ [13, 14].

Более того, по результатам крупного многоцентрового исследования, точность диагностирования неметастазирующей опухоли с помощью ТРУЗИ была не выше, чем с помощью ПРИ [15]. Эти результаты подтвердило еще 1 крупное исследование, показавшее, что ТРУЗИ не является существенно более эффективным, чем ПРИ [16].

Инвазия семенных пузырьков служит прогностическим фактором местного рецидива и отдаленного неблагоприятного исхода. Для более точной дооперационной диагностики можно использовать биопсию семенных пузырьков [17]. Она не рекомендуется в качестве массового метода обследования,

однако ее целесообразно применять у пациентов с существенным риском инвазии семенных пузырьков, у которых положительный результат биопсии семенных пузырьков поможет скорректировать тактику лечения. Биопсию семенных пузырьков можно назначать пациентам с более тяжелой клинической стадией, чем T2a, и уровнем ПСА в сыворотке > 10 нг/мл [18, 19].

У пациентов с положительной биопсией основания предстательной железы существует большая вероятность положительной биопсии семенных пузырьков [20]. Сумма баллов по Глисону при биопсии, уровень ПСА в сыворотке крови и клиническая стадия признаются независимыми факторами неблагоприятного прогноза после РПЭ.

Исследование параметров пункционной биопсии предстательной железы показало, что процент пораженной ткани – наиболее надежный прогностический фактором положительного хирургического края, инвазии семенных пузырьков и метастазирующей опухоли [21]. Повышенное количество пораженных биопсийных столбиков является независимым прогностическим фактором экстракапсулярного распространения, положительного края и инвазии лимфатических узлов [22].

При многовариантном анализе лучшими прогностическими факторами риска экстракапсулярного распространения в 1 доле были, во-первых, общий средний процент положительных биоптатов 15% и выше и, во-вторых, средний процент 3 биоптатов из 1 доли 15% и выше. Сочетание этих 2 факторов позволило получить модель с положительной прогностической ценностью 37% и отрицательной прогностической ценностью 95%. Благодаря высокой отрицательной прогностической ценности односторонней модели с ее помощью можно определить пациентов, которым показана нервосберегающая операция [23]. Также рекомендуется учитывать соотношение суммы баллов по Глисону при биопсии с патоморфологической стадией: при сумме баллов по Глисону ≤ 6 локализованная опухоль была выявлена примерно у 70% пациентов [24].

В настоящее время в КТ и МРТ используются современные технологии, однако надежность этих методов недостаточна, чтобы включить их в перечень обязательных исследований РПЖ [25–27]. Эндоректальная МРТ (э-МРТ) позволяет более точно определить стадию локализованной опухоли благодаря тому, что дополняет существующую клиническую картину более качественной пространственной визуализацией зональной анатомии предстательной железы и молекулярных изменений [28]. По сравнению с наружной МРТ при э-МРТ значительно повышается качество изображения и локализации [29]. Относительно результатов ПРИ и биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ применение э-МРТ значительно повысило точность определения стадии локализованного РПЖ [30], в частности, при дооперационной диагностике экстракапсулярного распространения (ЭКР) и инвазии семенных пузырьков (ИСП), при условии проведения исследования опытным урологом-радиологом [31–33].

Результаты э-МРТ могут повлиять на решение о сохранении или резекции нервно-сосудистого пучка (НСП) при радикальной операции [34]. Также э-МРТ дает точные результаты при обследовании на наличие ИСП [35]. К факторам, указывающим на ИСП, относятся низкая интенсивность сигнала внутри семенного пузырька и нарушение нормальной структуры семенных пузырьков. Сочетание этих факторов с наличием опухоли в основании предстательной железы и ЭКР с высокой точностью свидетельствует о наличии ИСП [35, 36].

Результаты исследования диагностики локализованного РПЖ подтвердили значительную роль э-МРТ в стадировании с помощью номограмм во всех категориях риска, причем наибольшая эффективность проявилась в средней и высокой группах риска [37]. Сочетание динамической контрастной МРТ и T2 взвешенной МРТ позволяет лучше диагностировать ЭКР и определять стадию РПЖ по сравнению с использованием каждого из методов в отдельности [38] (уровень доказательности 3).

С помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) можно оценить метаболизм опухоли на основании относительной концентрации цитрата, холина, креатинина и полиаминов. Различия в концентрациях этих химических метаболитов в здоровой и пораженной ткани предстательной железы позволяют более достоверно определить расположение опухоли в периферической зоне, увеличивая точность обнаружения ЭКР малоопытными специалистами и уменьшая несовпадение результатов у различных исследователей [39]. Кроме того, была доказана корреляция между характером метаболических сигналов и суммой баллов по Глисону, открывающая возможность использования неинвазивных методов оценки агрессивности РПЖ [40].

Несмотря на показанную точность и эффективность э-МРТ и МРС при определении характеристик и локализации РПЖ, э-МРТ имеет некоторые ограничения, из-за которых этот метод нельзя широко использовать при стадировании РПЖ, например трудности при интерпретации изменений сигналов, связанных с геморрагическими и воспалительными изменениями предстательной железы после биопсии, или неисчисляемое, но значимое несовпадение результатов у одного или между различными специалистами, которое наблюдалось как у неквалифицированных, так и у квалифицированных радиологов, вследствие чего возможна недо- или переоценка наличия и распространения опухоли (уровень доказательности 3). По результатам исследований, общая точность позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением ^{11}C -холина при определении стадии локализованной опухоли (pT2 и pT3a–4) составила примерно 70%. ПЭТ, как правило, занижает стадию РПЖ и не представляет большой ценности

при выборе лечения у пациентов с клинически локализованным РПЖ, особенно если рассматривается вопрос о нервосберегающей операции [41] (уровень доказательности 2b).

7.2. Определение стадии N

Определять стадию N следует только в том случае, если результаты непосредственно повлияют на выбор лечения. Обычно это касается пациентов, для которых планируется радикальное лечение. Высокий уровень ПСА, опухоли стадий T2b–T3, низкая дифференцировка опухоли и перинеуральная инвазия свидетельствуют о более высокой вероятности лимфогенного метастазирования [5, 42, 43]. Измерение только уровня ПСА не позволяет диагностировать метастазы в лимфатических узлах у отдельных пациентов. Номограммы позволяют определить группу пациентов с низким риском лимфогенного метастазирования (< 10%) [44]. В таких случаях пациентам с уровнем ПСА в сыворотке менее 20 нг/мл, стадией T2a или меньше и суммой баллов по Глисона ≤ 6 можно не проводить определение стадии N перед началом радикального лечения [5].

Также для определения риска стадии N1 использовали степень распространения участков с баллом 4 по шкале Глисона при секстантной биопсии. В случаях, когда в одном столбике доминировал участок с баллом 4 по шкале Глисона или более чем в 3 столбиках присутствовал любой по объему участок с баллом 4, вероятность лимфогенного метастазирования составляла 20–45%. У остальных пациентов эта вероятность составляла 2,5%, что подтверждает отсутствие необходимости определять стадию поражения лимфатических узлов у этих пациентов [45].

Согласно опубликованным в настоящее время результатам исследований КТ и МРТ определяют метастазы в лимфатических узлах с одинаковой степенью точности, хотя некоторые данные свидетельствуют о несколько большей эффективности КТ [46] (уровень доказательности 2a). В любом случае окончательный диагноз о поражении лимфатических узлов ставится только при их увеличенном размере. Пороговый размер, по которому определяется патологическое поражение лимфатического узла, варьируется от 0,05 до 2 см. Рекомендуемый порог для диагностики метастазов в лимфатических узлах – поперечный размер 1 см при овальной форме узла и 0,8 см – при круглой форме [47].

В случае положительного результата визуализации диагноз можно подтвердить при помощи тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Однако лимфатический узел может быть труднодоступным из-за его анатомического расположения. Кроме того, ТАБ не позволяет с высокой точностью определить стадию поражения, и в одном из исследований частота ложноотрицательных результатов составила 40% [47].

Недавно для диагностики небольших и других невыявляемых метастазов в лимфатических узлах предложили использовать МРТ высокого разрешения с лимфотропными микроскопическими суперпарамагнитными частицами оксида железа [48, 49]. Эти наночастицы железа связываются с подвижными макрофагами, которые переносят их в здоровую ткань лимфатических узлов. Из-за присутствия наночастиц здоровая ткань окрашивается в черный цвет; и поскольку злокачественная ткань не может накапливать эти частицы, интенсивность сигнала метастазов будет выше, чем у здоровой лимфатической ткани даже у тех пациентов, у которых метастазы не определяются по пороговому размеру [50].

У пациентов с бессимптомным течением заболевания с впервые диагностированным РПЖ и уровнем ПСА в сыворотке < 20 нг/мл вероятность положительного результата на КТ или МРТ составляет примерно 1% [37]. Поэтому использование КТ может быть оправдано у пациентов с очень высоким риском лимфогенного метастазирования, поскольку в этой группе наблюдается высокая специфичность положительного результата сканирования (93–96%). Таким образом, пациентов, у которых метастазы в лимфатических узлах выявлены методом КТ, можно не подвергать лимфаденэктомии [51].

С целью совершенствования методов диагностики лимфогенного метастазирования проводились исследования радиоиммуноскинтиграфии и ПЭТ. Эти исследования еще не завершены, и в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование этих методов в обычной клинической практике, особенно учитывая недостаточную достоверность отрицательных результатов [52]. Результаты исследования не оправдали использование ПЭТ/КТ-сканирования с 18F-холином для первичного определения стадии N, особенно из-за их неспособности обнаружить микрометастазы (< 5 мм) [53]. Кроме того, ПЭТ/КТ с 11F-холином показали достаточно низкую чувствительность при выявлении лимфогенных метастазов, хотя и оказались эффективнее клинических номограмм, так как имели с ними одинаковую чувствительность и более высокую специфичность [54].

«Золотым стандартом» определения стадии N является лимфаденэктомия открытым или лапароскопическим доступом. Следует отметить, что недавние исследования расширенной лимфаденэктомии показали, что запирающая ямка не всегда является первичной локализацией метастатических лимфатических узлов и, следовательно, тазовая лимфодиссекция, ограниченная запирающей ямкой, не выявляет около 50% лимфогенных метастазов [55, 56]. При планировании тазовой лимфодиссекции, возможно, следует выбрать расширенную лимфаденэктомию, несмотря на ее недостатки: необходимость хирургического опыта, большая продолжительность и, как правило, большее количество осложнений, чем при ограниченных операциях. Кроме того, расширенная диссекция не позволит обнаружить метастазы, расположенные за пределами оперируемой области [57].

Первичное удаление сигнального лимфатического узла (СЛУ), т.е. лимфатического узла, который первым получает лимфу из первичной опухоли, проводится с целью уменьшения частоты осложнений, связанных с расширенной тазовой лимфодиссекцией, и является наиболее чувствительным методом диагностирования лимфогенных метастазов [58] (уровень доказательности 3) (см. также раздел 9.7. Показания к проведению и объем расширенной тазовой лимфаденэктомии (рТЛАЭ).

7.3. Определение стадии М

Поражение костей обнаружено у 85% пациентов, умерших от РПЖ [59]. Наличие и распространенность метастазов в кости позволяют точно определить прогноз для отдельных пациентов. Повышенный уровень костной щелочной фосфатазы (остазы) может указывать на наличие метастазов в кости в 70% случаев РПЖ [60]. Кроме того, одновременное измерение уровней костной щелочной фосфатазы и ПСА позволяет повысить клиническую эффективность почти до 98% [61]. В ходе проспективного исследования анализ множественной регрессии показал, что степень поражения кости является единственным фактором, влияющим на уровень костной щелочной фосфатазы и ПСА в сыворотке. Однако в отличие от уровня ПСА уровень костной щелочной фосфатазы продемонстрировал статистически значительную корреляцию со степенью поражения костной ткани [62].

Ранняя диагностика метастазов в костной ткани заставит клинициста обратить внимание на возможные осложнения, связанные с разрушением костной ткани. Остеосцинтиграфия остается наиболее чувствительным методом диагностики метастазов в костной ткани, превосходя по эффективности клинические проявления, рентгенографию скелета, уровень костной щелочной фосфатазы и простатической кислой фосфатазы в сыворотке [63, 64]. В настоящее время оптимальными радиофармпрепаратами являются дисфосфонаты технеция благодаря высокому коэффициенту соотношения его адсорбции костной и мягкой тканью [65]. Было доказано, что полуколичественная оценка степени поражения, основанная на видимом на остеосцинтиграмме поражении, коррелирует с выживаемостью [66].

Повышенное накопление ¹⁸F-фторида в злокачественной опухоли кости отражает повышение регионарного кровотока и изменение структуры костной ткани, что является характерным признаком такой опухоли.

Проведенные исследования показали, что ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторидом высокочувствительным и специфическим методом визуализации при диагностике метастазов в кости [67, 68]. Однако эти данные недостаточно доказаны, в связи с чем мы не можем с уверенностью рекомендовать этот метод [69].

Помимо костей, РПЖ может метастазировать в любой орган, но чаще всего он поражает отдаленные лимфатические узлы, легкие, печень, головной мозг и кожу. Оптимальными методами обследования являются клинический осмотр, рентгенография грудной клетки, УЗИ, КТ и МРТ при условии, что симптомы указывают на возможное метастазирование в мягкие ткани.

Давно признана необходимость надежного сывороточного маркера для более точного определения стадии РПЖ на этапе обследования. В настоящее время предпочтительным маркером является ПСА. Было установлено, что уровень ПСА в сыворотке до начала лечения > 100 нг/мл является единственным и важнейшим диагностическим критерием метастазирования с положительной прогностической ценностью 100% [70]. Более того, при его помощи удалось сократить число пациентов с впервые диагностированным РПЖ, которым требовалось проведение остеосцинтиграфии. У пациентов с низкой концентрацией ПСА в сыворотке можно было обнаружить метастазы в костной ткани только в редких случаях. Проводились дополнительные исследования корреляции между уровнем ПСА в сыворотке и результатами остеосцинтиграфии у пациентов с впервые диагностированным РПЖ [71–75]. По их результатам, применение остеосцинтиграфии для определения стадии поражения является излишним для бессимптомных пациентов с высокой или умеренной дифференцировкой опухоли при концентрации ПСА в сыворотке < 20 нг/мл. Однако пациентам с низкой дифференциацией опухоли и местно-распространенной опухолью необходимо пройти остеосцинтиграфию независимо от уровня ПСА в сыворотке [76, 77].

7.4. Рекомендации по определению стадии РПЖ

		СР
1.	Выявление патологии при ПРИ или повышенный уровень ПСА в сыворотке может указывать на РПЖ. Точное пороговое значение нормального уровня ПСА не установлено, однако для молодых мужчин зачастую используют уровень < 2–3 нг/мл	С
2.	Окончательный диагноз РПЖ ставится после положительного результата патоморфологического (или цитологического) исследования. <ul style="list-style-type: none"> • Биопсия и другие методы стадирования назначаются только тогда, когда они могут повлиять на тактику лечения 	В С

3.	При подозрении на РПЖ, как правило, рекомендуется проведение биопсии под контролем ТРУЗИ. Рекомендуется выполнять систематическую биопсию не менее чем в 10 точках в латеральных отделах (при увеличенной предстательной железе возможно большее количество точек):	В
	• при первичной биопсии не рекомендуется забор ткани из переходной зоны из-за низкой частоты обнаружения опухоли,	С
	• проведение такой повторной биопсии целесообразно в случаях с серьезными показаниями (выявление патологии при ПРИ, повышенный уровень ПСА или патоморфологические результаты с подозрением на злокачественную опухоль при первичной биопсии),	В
	• общих рекомендаций для проведения последующих (3-й и более) биопсий не существует; решение необходимо принимать индивидуально в каждом случае	С
4.	Для эффективного обезболивания биопсии предстательной железы пациентам можно предлагать трансректальное перипростатическое введение местного анестетика	А
5.	Определение стадии локализованного РПЖ (стадии Т) проводится на основании результатов ПРИ и по возможности МРТ. Дополнительную информацию получают по количеству и локализации положительных биоптатов, степени агрессивности опухоли и уровню ПСА в сыворотке	С
	Несмотря на высокую специфичность в определении ЭКР и ИСП, использование ТРУЗИ ограничено его низкой разрешающей способностью и связанной с этим низкой чувствительностью, приводящие к занижению стадии РПЖ. Хотя применение цветного и энергетического доплера позволило определить васкуляризацию опухоли, точность ТРУЗИ в определении стадии локализованного РПЖ остается недостаточной. По сравнению с ПРИ, ТРУЗИ и КТ применение МРТ демонстрирует более высокую точность диагностики поражения в 1 или 2 долях (Т2), ЭКР и ИСП (Т3), а также инвазии в окружающие ткани (Т4). Однако публикуемые данные о точности определения стадии Т с помощью МРТ очень неоднородны: от 50 до 92%. В неоднозначных случаях целесообразно дополнительно провести динамическую контрастную МРТ. Сочетание МРТ и МРС также повышает точность и уменьшает несовпадение результатов у различных исследователей при диагностике ЭКР	С
6.	Состояние лимфатических узлов (стадия N) имеет значение только при планировании радикального лечения. У пациентов со стадией Т2 или меньше, уровнем ПСА < 20 нг/мл и суммой баллов по Глиссону ≤ 6 вероятность наличия лимфогенных метастазов не превышает 10%, поэтому они могут не подвергаться оценке состояния лимфатических узлов. С учетом ограниченных возможностей дооперационных методов визуализации при диагностике микрометастазов (<5 мм) единственным надежным методом стадирования при клинически локализованном РПЖ остается тазовая лимфаденэктомия	В
	По имеющимся в настоящее время данным, определение состояния лимфатических узлов при РПЖ возможно только с помощью высокочувствительных методов патоморфологического исследования лимфогенного метастазирования, например при удалении сигнальных лимфатических узлов или тазовой лимфаденэктомии	С
7.	Костные метастазы (стадия М) наиболее эффективно диагностируются при остеосцинтиграфии. Это исследование может не проводится бессимптомным пациентам с уровнем ПСА в сыворотке < 20 нг/мл при высокой или умеренной дифференцировке опухоли	В
	В неоднозначных случаях целесообразно использовать ПЭТ/КТ с ¹¹ С-холином, особенно для дифференцирования активных метастазов и пост-травматического восстановления костной ткани	С

СР — степень рекомендации.

7.5. Литература

- Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. J Urol 1986 Dec;136(6):1228–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095>
- Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol 1989 Oct;142(4):1011–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2477559>
- Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. J Urol 1989 Apr;141(4):873–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. J Urol 1990 Apr;143(4):747–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309>
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update

- of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
6. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):225–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895016>
 7. Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, Tarle M. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2007 Jul–Aug;27(4C):2817–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695453>
 8. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov;98(5):982–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>
 9. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990 Nov;31(6):597–600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278785>
 10. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, Strasser H, Akkad T, Horninger W. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):47–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033>
 11. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, Palascak R. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):21–30; discussion 30–1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671>
 12. Zalesky M, Urban M, Smerhovsk Z, Zachoval R, Lukes M, Heracek J. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15(1):68–75; discussion 75.
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119407751>
 13. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG (eds). *Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management*, 1996, Springer Verlag, Berlin, pp. 65–96.
 14. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994 Jan;73(1):65–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298901>
 15. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar;157(3):902–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>
 16. Liebrass RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eshenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr;85(7):1577–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193949>
 17. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr;51(2):114–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786920>
 18. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1392–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545>
 19. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1407–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842>
 20. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997;32(2):160–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646>
 21. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002 Feb;167(2 PT 1):516–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
 22. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that

- contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003 Apr;97(8):1884–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714>
23. Elliott SP, Shinohara K, Logan SL, Carroll PR. Sextant prostate biopsies predict side and sextant site of extracapsular extension of prostate cancer. *J Urol* 2002 Jul;168(1):105–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050501>
 24. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995 Aug;46(2):205–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542823>
 25. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep;54(3):490–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475360>
 26. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001 Jan;87(1):66–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121995>
 27. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000 May;215(2):445–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796923>
 28. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008 Nov;21(6):371–7.
<http://www.springerlink.com/content/x762r7un2ml1117k/>
 29. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Knipscheer BC, Kiemeny LA, Witjes JA, Barentsz JO. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T – comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184–95.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/244/1/184>
 30. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005 Dec;174(6): 2158–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280755>
 31. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929–37.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
 32. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI imaging. *Radiology* 2004;232(1):140–6.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/140>
 33. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt Sc, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: incremental value of endorectal MRI findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133–9.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/133>
 34. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE. The role of preoperative endorectal MRI in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004 Jun;100(12):2655–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197809>
 35. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM. Endorectal MRI in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929–37.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
 36. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MRI to the Kattan Nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182–8.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/242/1/182>
 37. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ confined prostate cancer: incremental value of MRI and MRI spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597–603.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/2/597>

38. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107–20.
<http://www.informaworld.com/smpp/1906288645-11741620/content~db=all?content=10.1080/02841850701545821>
39. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473–80.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/213/2/473>
40. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234(3):804–14.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/234/3/804>
41. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1421–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355373>
42. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov;160(5):1722–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783940>
43. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jan;34(1):33–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563>
44. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1798–803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>
45. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep;95(5):1016–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209685>
46. Hoivels AM, Heesackers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387–95.
[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260\(07\)00334-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260(07)00334-0)
47. GJ Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJH. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR-imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization prepared-rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol* 1996 Dec;167(6):1503–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
48. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun;348(25):2491–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134>
49. Heesackers RA, Fütterer JJ, Hövels AM, van den Bosch HC, Scheenen TW, Hoogeveen YL, Barentsz JO. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 2006 May;239(2):481–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641354>
50. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, Thoumas D, Zaim S, Vanel D, Tuchmann C, Richard F, Jacqmin D, Delcourt A, Challier E, Leuret T, Cluzel P. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles – initial clinical experience. *Radiology* 1998 Jun;207(3):799–808.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609907>
51. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995 Mar;153(3Pt2):993–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853590>
52. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002;41(5):425–9.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442917>
53. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservednyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb;35(2):253–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>
54. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymphnode staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):392–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456393>
55. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
56. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514–18, discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
57. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in highrisk prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1549–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996201>
58. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007 Mar;177(3):916–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>
59. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984 May;11(2):205–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375067>
60. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul–Aug;19(4A):2653–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470213>
61. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1348–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632571>
62. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999 Jun;26(6):625–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369948>
63. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978 May;50(3):178–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753456>
64. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978 May;50(3):172–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753455>
65. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 1982 Mar;23(3):214–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6460854>
66. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988 Jan;61(1):195–202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334948>
67. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, singleand multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Feb;47(2):287–97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>
68. Beheshti M, Vali R, Langsteger W. [18F]Fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Aug;34(8):1316–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476505>
69. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol* 2008 May;20(3):321–6.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391633>
70. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992 Mar;69(3):277–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373666>
71. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991 Feb;145(2):313–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703240>
72. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997 Apr;79(4):611–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126094>
73. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec;48(5):1443–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121646>
74. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993 Aug;66(788):672–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536607>
75. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996;56(3):169–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8860738>
76. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33(4):376–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612680>
77. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072624>

8. ЛЕЧЕНИЕ: ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА/АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ)

8.1. Введение

Выбор лечения РПЖ, даже при клинически локализованной опухоли, намного усложнился из-за существования различных методов лечения, которые имеют равные онкологические результаты, но значительно различаются по своим побочным эффектам.

Тактика лечения для каждой клинической стадии и группы риска РПЖ должна основываться на государственных или европейских рекомендациях, при этом следует четко указывать вид используемых рекомендаций. Кроме того, рекомендуется с начала лечения использовать междисциплинарный подход у пациентов с высоким риском РПЖ, поскольку очень велика вероятность того, что потребуется адъювантное лечение местно-распространенной опухоли. Таким образом, рекомендуется следующее.

- Пациентам с клинически локализованным РПЖ или из группы умеренного риска РПЖ проводить совместные консультации уролога и радиационного онколога, рассматривая такие методы лечения, как нервосберегающая РПЭ, постоянная низкодозная брахитерапия, дистанционная ЛТ (ДЛТ) и активное наблюдение (АН).
- У пациентов в высоком риске РПЖ обсудить возможность неoadъювантного и адъювантного лечения на заседании междисциплинарной коллегии по онкологии до начала лечения, чтобы выбрать самый целесообразный метод с учетом всех патоморфологических, функциональных и индивидуальных факторов данного случая РПЖ.
- При невозможности междисциплинарного подхода тщательно регистрировать, какие рекомендации использовались при принятии решений.

8.1.1. Определение

Существует большой разрыв между показателями заболеваемости и смертности от РПЖ: в США в 2007 г. было выявлено 218 900 новых случаев и только 27 050 летальных исходов [1]. Как показало несколько аутоп-

сийных исследований людей, умерших по разным причинам, хотя патоморфологический РПЖ наблюдается у 60–70% пожилых мужчин [2, 3], значительная часть этих опухолей не прогрессирует. РПЖ диагностируется при жизни только в 15–20% случаев, при этом риск летального исхода составляет 3% [4].

Увеличивается заболеваемость небольшого локализованного высококодифференцированного РПЖ, в основном за счет скрининга на уровень ПСА и использования множественной биопсии предстательной железы. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство мужчин с локализованным РПЖ не нуждаются в оперативном лечении.

Чтобы уменьшить вероятность избыточного лечения в этой группе пациентов, рекомендуется использовать 2 консервативных подхода: выжидательная тактика и активный мониторинг.

8.1.1.1. Выжидательная тактика (ВТ)

Этот термин, используемый наряду с терминами «отсроченное лечение» и «посимптомное лечение», появился до внедрения скрининга на уровень ПСА (до 1990 г.) и означает консервативное лечение РПЖ до развития местного или системного прогрессирования, после чего назначалось паллиативное лечение с применением ТУР предстательной железы или других операций по восстановлению проходимости мочевых путей, а также гормональной или лучевой терапии (ЛТ) для сдерживания метастатической активности.

8.1.1.2. Активное наблюдение (АН)

Этот термин, используемый наряду с термином «активный мониторинг», отражает современное консервативное лечение РПЖ и был принят в прошлом десятилетии. Этот термин включает принятие решения не начинать лечение, а тщательно наблюдать пациента и назначать лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых пороговыми значениями таких параметров, как короткое время удвоения ПСА и ухудшение патоморфологических результатов при повторной биопсии. В этом случае тактика лечения направлена на выздоровление пациента.

8.2. Отсроченное лечение локализованного РПЖ (стадии T1–T2, Nx–N0, M0)

8.2.1. Выжидательная тактика

Концепция ВТ продиктована тем, что РПЖ, как правило, медленно прогрессирует и диагностируется у пожилых мужчин с высоким риском смерти от сопутствующих заболеваний [5]. ВТ можно выбирать для лечения пациентов с локализованным РПЖ и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни или пожилых пациентов с менее агрессивной опухолью.

Предпринято несколько попыток систематизировать данные ключевых исследований, связанных с отсроченным лечением пациентов с предположительно локализованным РПЖ [6–10]. Большинство из них представляет схожие результаты, поскольку они исследуют примерно одинаковые группы, используя несколько различную методологию.

Исследования ВТ, как правило, проводятся в группах пациентов, у которых не всегда определен уровень ПСА и преимущественно пальпируется опухоль, определяемая как умеренная группа риска в публикации D'Amico и соавт. [11]. В этих исследованиях проводилось последующее наблюдение пациентов длительностью до 25 лет на предмет общей выживаемости (ОВ) и опухолево-специфической выживаемости (ОСВ).

Несколько исследований ВТ демонстрируют сходные показатели 10-летней ОСВ (82–87%) [6, 12–17]. В 3 исследованиях с периодом наблюдения свыше 15 лет ОСВ составила 80, 79 и 58% соответственно [14, 16, 17]. В 2 из них 20-летняя ОСВ составила 57 и 32% соответственно [14, 16].

Chodak и соавт. представили обобщенный анализ первичных данных по 828 пациентам в группе ВТ [6]. Публикация основана на данных пациентов из 6 нерандомизированных исследований [10, 18–23]. Результаты показывают ОСВ и выживаемость без метастазирования после 5 и 10 лет наблюдения [6] (уровень доказательности 2b).

Важным фактором является степень злокачественности опухоли; так, при III степени злокачественности наблюдается очень низкая выживаемость. При I и II степени злокачественности отмечаются хорошие показатели 10-летней ОСВ (87%), однако для II степени характерно более быстрое прогрессирование, сопровождающееся появлением метастазов у 42% пациентов этой группы (табл. 9).

Таблица 9. Результаты отсроченного лечения локализованного РПЖ в зависимости от степени злокачественности опухоли [6]: процент пациентов (95% доверительный интервал), выживших через 5 и 10 лет

Степень	5 лет (%)	10 лет (%)
Специфичная выживаемость		
Степень I	98 (96–99)	87 (81–91)
Степень II	97 (93–98)	87 (80–92)

Степень III	67 (51–79)	34 (19–50)
Выживаемость без метастазирования		
Степень I	93 (90–95)	81 (75–86)
Степень II	84 (79–89)	58 (49–66)
Степень III	51 (36–64)	26 (13–41)

Роль степени злокачественности опухоли для выживаемости после консервативного лечения РПЖ также отмечалась в крупном исследовании на материале реестра «Наблюдение, эпидемиология и результаты» (Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER) Национального института онкологии США [12] (уровень доказательности 3). При опухолях с I, II и III степенью злокачественности 10-летняя ОСВ составила 92, 76 и 43% соответственно, что коррелирует с результатами обобщенного анализа.

В публикации Chodak и соавт. также отдельно рассматривается группа пациентов со стадией T1a [6], в которой 10-летняя ОСВ составила соответственно 96 и 94% для I и II степени злокачественности. Выживаемость без метастазирования составила 92% среди пациентов с опухолью I степени злокачественности, но 78% – с опухолью II степени, что свидетельствует о повышенном риске прогрессирования у пациентов с умеренно-дифференцированными опухолями. Это различие в скорости прогрессирования согласуется с данными о стадии T1a, полученными в других исследованиях [24, 25].

Чтобы точно определить стадию РПЖ и обнаружить более обширную и/или менее дифференцированную опухоль, рекомендуется проводить повторное измерение уровня ПСА, ТРУЗИ и пункционную биопсию предстательной железы, особенно у молодых мужчин с благоприятными показателями ожидаемой продолжительности жизни [26].

Влияние степени злокачественности на прогрессирование опухоли и летального исхода от РПЖ также рассматривается в работе Albertsen и соавт. [27]. Авторы провели повторную оценку всех биоптатов, используя общепринятую шкалу Глисона и установили очень высокий риск смерти от РПЖ при сумме баллов по Глисону 7–10, средний – при оценке 6 и низкий – при оценке 2–5 (табл. 10) [28, 29] (уровень доказательности 3).

В этой работе также отмечается, что при сумме баллов по Глисону 6–10 риск летального исхода непрерывно увеличивается в течение 15 лет последующего наблюдения после консервативного лечения. Кривые ОСФ для данной группы пациентов были представлены в недавно опубликованной дискуссионной статье, посвященной различным методам оценки исхода при лечении локализованного РПЖ [28].

Таблица 10. 15-летний риск смерти от РПЖ пациентов в возрасте 55–74 года в зависимости от суммы баллов по Глисону, определенной при диагностировании

Сумма баллов по Глисону	Риск смерти от рака*, %	ОСВ**, %
2–4	4–7	8
5	6–11	14
6	18–30	44
7	42–70	76
8–10	60–87	93

* Показатели риска смерти от рака различаются для разных возрастных групп и отражают реальный риск в исследуемой популяции (с учетом фактической смертности по другим причинам).

** Специфическая выживаемость – это выживаемость больных без учета умерших от других причин. Она указывает долю больных, которые остались бы живы, если бы все больные умирали только от исследуемого заболевания.

ОСВ компенсирует различия в смертности по другим причинам и указывает исход в случае, если пациент прожил 15 лет.

Длительное последующее наблюдение пациентов, рандомизированных в группы ВТ или РПЭ, проводилось в 3 рандомизированных клинических исследованиях: 1-е – до внедрения скрининга на уровень ПСА [29], 2-е – в начале внедрения [30] и 3-е – в недавнем исследовании, результаты которого еще полностью не обработаны [1].

Исследовательская группа Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (Объединенная исследовательская группа по вопросам урологии Управления по делам бывших военнослужащих) в 1967–1975 гг. провела рандомизированное исследование 142 пациентов с клинически локализованным РПЖ. Данных, полученных в этом исследовании, недостаточно для сравнения эффективности разных методов лечения [31]. В 1989–1999 гг. скандинавская группа Scandinavian Prostate Cancer Group

Study Number 4 (SPCG-4) рандомизировала пациентов с клинической стадией T1–T2 в группы ВТ (348) и РПЭ (347) (табл. 11) [30]. Это исследование началось после внедрения в клиническую практику скрининга на уровень ПСА, однако только 5% мужчин были диагностированы при скрининге. При медиане последующего наблюдения 10,8 года отмечалось значительное снижение опухолевоспецифической смертности, общей смертности, метастазирования и местного прогрессирования у пациентов в группе РПЭ в отличие от группы ВТ (уровень доказательности 1b).

Таблица 11. Результаты исследования группы Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) через 10 лет наблюдения (медиана – 8,2 года) [30]

	РПЭ (n=347) % (n)	ВТ (n=348) % (n)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
• Специфическая смертность	9,6 (30)	14,9 (50)	0,56 (0,36–0,88)	0,01
• Общая смертность	27 (83)	32 (106)	0,56 (0,74–0,86)	0,04
• Метастатическое прогрессирование	15,2 (50)	35,4 (79)	0,60 (0,42–0,44)	0,004
• Местное прогрессирование	19,2 (64)	44,3 (149)	0,33 (0,25–0,44)	< 0,001

Недавно были опубликованы результаты еще 3 лет наблюдения. Через 12 лет наблюдения между группами РПЭ и ВП отмечалось различие показателей специфической смертности на 5,4% и появления метастазов на 6,7%, лучшие показатели наблюдались в группе РПЭ (табл. 12) [32] (уровень доказательности 1b).

Таблица 12. Результаты исследования группы Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) через 12 лет наблюдения (медиана – 10,8 года) [32]

	РПЭ (n=347) % (n)	ВТ (n=348) % (n)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
• Опухоловоспецифическая смертность	12,5 (43)	17,9 (68)	0,65 (0,2–11,1)	0,03
• Метастатическое прогрессирование	19,3	26	0,65 (0,47–0,88)	0,006

В настоящее время продолжается контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT) [1], посвященное сравнению методов РПЭ и ВТ при лечении пациентов с клинической стадией РПЖ T1–T2. В 1994–2002 гг. в исследование был включен 731 пациент с медианой возраста 67 лет. Медиана ПСА составила 7,8 нг/мл (среднее значение 10,2 нг/мл). У 75% пациентов была клиническая стадия T1c. Согласно разработанным исследователями критериям риска, включающим уровень ПСА, сумму баллов по Глиссону и стадию опухоли, примерно в 43% случаев отмечался низкий риск, в 36% – средний и в 20% – высокий риск РПЖ. Планируемый период наблюдения составляет 15 лет, а главной целью исследования является оценка общей смертности. Участники исследования PIVOT представляют более репрезентативную выборку мужчин, у которых диагностируется и проводится лечение РПЖ в современной клинической практике, чем в исследовании SPCG-4.

Заключение

• В настоящее время клиническая стадия T1 составляет 40–50% новых случаев РПЖ [33]. Увеличивается заболеваемость небольшого локализованного высокодифференцированного РПЖ в основном за счет скрининга на ПСА и проведения многоточковой биопсии предстательной железы.
• Исследование SPCG-4 продемонстрировало значительные преимущества РПЭ перед ВТ, хотя только у 5% участников был диагностирован РПЖ при скрининге на уровень ПСА.
• За последние 20 лет наблюдается тенденция к увеличению суммы баллов по Глиссону [34], даже при исследовании микроскопических очагов РПЖ. Некоторые опухоли, которые ранее имели сумму баллов по Глиссону 6 (3+3), сегодня могут иметь оценку 7 (3+4) и выше.
• Латентный период от выявления при скрининге на уровень ПСА до клинических проявлений составляет примерно 10 лет [35, 36]. Таким образом, смертность от нелеченого, не выявленного при скрининге РПЖ в случаях с оценкой по современной шкале Глиссона 6, возможно, не превышает 10% через 20 лет последующего наблюдения [37].

Представляется, что во многих случаях небольшой высокодифференцированный РПЖ не прогрессирует и радикальное лечение может оказаться избыточным, с такими негативными последствиями, как снижение качества жизни и социально-экономические затраты.

8.2.2. Активное наблюдение

АН было предложено с целью уменьшения процента излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ с низким риском прогрессирования, без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике. В настоящее время получены только данные незавершенных рандомизированных клинических исследований АН с периодом наблюдения < 10 лет.

В 2006 г. в США началось многоцентровое сравнительное клиническое исследование АН и немедленного лечения. Его результаты ожидаются в 2025 г.

Данные о проспективном протоколе по АН впервые были опубликованы Choo, Klotz и соавт. [38, 39]. В исследовании участвовал 331 пациент с клиническими стадиями T1c и T2a, уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл и суммой баллов по Глисону ≤ 6 (ПСА ≤ 15 и сумма баллов по Глисону ≤ 7 [3 + 4] у пациентов старше 70 лет). По достижении 8-летней медианы последующего наблюдения ОВ составила 85%, тогда как специфическая выживаемость и выживаемость без метастазирования были на уровне 99%. Медиана времени удвоения ПСА составила 7 лет, в 42% случаев > 10 лет, а в 22% < 3 лет. 33% пациентов впоследствии подвергались радикальному лечению: 20% – в связи со временем удвоения ПСА < 3 лет; 5% – в связи с увеличением суммы баллов по Глисону при повторной биопсии и 10% – по желанию пациента. По результатам исследования с 4-летней медианой наблюдения, в котором принимали участие 157 пациентов, по данным Soloway и соавт., не отмечено ни одного случая смерти от РПЖ, а отсроченное лечение было проведено только у 8% больных [40]. Carter и соавт., исследовав 407 случаев с медианой наблюдения 3,4 года, не отметили летальных исходов от РПЖ [41].

Был проведен ряд дополнительных исследований АН при клинически локализованном РПЖ (табл. 13). Все эти исследования подтверждают, что у тщательно отобранных пациентов с низким риском прогрессирования опухоли наблюдается очень низкая скорость прогрессирования и смертность от рака, и только ограниченному числу пациентов требуется отсроченное радикальное лечение. Однако для получения достоверных результатов необходимо продлить период наблюдения на 5–7 лет.

Таблица 13. Клинические исследования АН при локализованном РПЖ

Автор	Число пациентов	Наблюдение (годы)	ОВ	ОСВ	Прогрессирование / Оперативное лечение	Критерии включения
Klotz (2009) [42]	453	6,8 (1–13)	78,6%	97,2%	30%	ПСА ≤ 10 Сумма баллов по Глисону ≤ 6
Van den Bergh (2008) [43]	616	3,9 (0–11)	91%	99,8%	32% операций; только 14% в связи с прогрессирующим РПЖ	ПСА ≤ 10, плотность ПСА ≤ 0,2, сT1C/T2, сумма баллов по Глисону ≤ 6, ≤ 2 положительных столбиков при биопсии
Soloway (2008) [40]	99	4 (1–14,9)	Нет данных	100%	9%	< 80 лет, сумма баллов по Глисону ≤ 6, ПСА ≤ 0,15 нг/мл, сT ≤ 2, ≤ 50% опухоли в ≤ 2 столбиках
Dall'Era (2008) [44]	321	3,6 (1–17)	100%	100%	24%	ПСА < 10 нг/мл, оценка по Глисону ≤ 6, сумма баллов по Глисону не определена > 3, < 33% положительных столбиков, сT1–2a
Berglund (2008) [45]	104	3 (1–6)	Нет данных	100%	27%	ПСА < 10, сT1–2a, сумма баллов по Глисону ≤ 3, ≤ 3 положительных столбиков, < 50% опухоли в биоптате
Al Otaibi (2008) [46]	186	6,4 (2,5–14)	Нет данных	100%	36%	≤ сT1–2a, ≤ 2 положительных столбиков, ≤ 50% опухоли в биоптате, сумма баллов по Глисону 4
Takehi (2008) [47]	134	4,5	2,5%	100%	17,7%	сT1cN0M0, 50–80 лет, ПСА ≤ 20 нг/мл, ≤ 2 положительных из 6–12 столбиков, сумма баллов по Глисону ≤ 6, ≤ 50% опухоли

Различные исследования определили ряд критериев для включения участников:

- клинически локализованный РПЖ (T1-T2);
- сумма баллов по Глисону ≤ 7 ;
- уровень ПСА $< 15\text{--}20$ нг/мл (5).

Кроме того, применялись различные критерии для определения прогрессирования опухоли [5], хотя во всех исследованиях использовались следующие:

- время удвоения ПСА с пороговым значением от ≤ 2 до ≤ 4 лет;
- повышение суммы баллов по Глисону до ≥ 7 при повторной биопсии, проведенной с интервалом 1–4 года.

Достоверность этих критериев недостаточно доказана. В настоящее время невозможно дать обоснованные рекомендации о том, когда следует начинать радикальное лечение у пациентов с благоприятным ожидаемой продолжительностью жизни.

В настоящее время недостаточно публикаций об уровне ПСА и его динамике. В недавней обзорной статье было отмечено, что в группе пациентов с уровнем ПСА < 3 нг/мл не зарегистрировано летальных исходов от РПЖ в течение первых 10 лет и что динамика ПСА является относительно ненадежным показателем риска прогрессирования опухоли [48].

Указанные выше данные свидетельствуют о высоком риске прогрессирования опухоли после консервативного лечения у некоторых пациентов с предположительно локализованным РПЖ. Это также подтверждается результатами других исследований, в ходе которых у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни выше 10 лет наблюдалась более высокая смертность от РПЖ при непроведении радикального лечения [49, 50]. Исследование Йоханссона (Johansson) с длительным периодом наблюдения показало аналогичный результат: более высокий риск смерти от РПЖ отмечается у пациентов, проживших более 15 лет после диагностирования высоко- или умеренно-дифференцированной опухоли [52] (уровень доказательности 3).

У пациентов, которые выбирают отсроченное лечение, риск прогрессирования опухоли до начала гормональной терапии (ГТ) незначителен, хотя через 15 лет наблюдения показатель ОСВ в группе отсроченного лечения оказался меньше, чем в группе немедленной ГТ при предположительно локализованном РПЖ (без определения стадии с помощью ПСА) [53].

В отличие от Lundgren и соавт. [53] отчет по программе группы Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group указывает на более высокую смертность в группе пациентов с локализованным РПЖ, которым проводилось лечение бикалутамидом 150 мг, чем в группе плацебо [54].

Таким образом, представляется, что ГТ следует начинать только при появлении явных признаков развития заболевания (прогрессирования), однако остается открытым вопрос об эффективности ее проведения до начала метастазирования [55] (см. ниже).

8.3. Отсроченное лечение местно-распространенного РПЖ (стадии T3–T4, Nx–N0, M0)

Публикаций об отсроченном лечении местно-распространенного РПЖ недостаточно. Не проводилось рандомизированных исследований, посвященных сравнению более агрессивных методов лечения, таких как ЛТ или хирургическое лечение, с применением гормонов или без них. Большинству пациентов, у которых после отсроченного лечения местно-распространенного РПЖ опухоль прогрессирует, следует назначать гормональную терапию. Согласно опубликованным результатам нерандомизированных исследований гормональную терапию можно без риска отложить до начала метастазирования, поскольку не наблюдалось преимуществ в выживаемости в группе пациентов, которым проводилась ранняя орхидэктомия по сравнению с группой отсроченного лечения [56, 57].

В недавнем проспективном рандомизированном клиническом исследовании III фазы (EORTC 30981) 985 пациентов с РПЖ стадии T0–4N0–2M0 были рандомизированно распределены в группу ранней антиандрогенной терапии (ААТ) или в группу, в которой ААТ проводилась только при прогрессировании симптомов или появлении серьезных осложнений [58, 59]. По достижении медианы наблюдения 7,8 года относительный риск при сравнении показателей выживаемости составил 1,25 (доверительный интервал – ДИ 95%: 1,05–1,48; критерий отсутствия превосходства $p > 0,1$) в пользу немедленного лечения, предположительно из-за более низкой смертности от причин, не связанных с РПЖ ($p = 0,06$).

Время от рандомизации до прогрессирования гормонорезистентного РПЖ существенно не отличалось, показатели РПЖ-специфической выживаемости также были сходными. Медиана интервала от включения в исследование до начала отсроченного лечения составила 7 лет. В этой подгруппе 126 (25,6%) пациентов умерли до возникновения необходимости в лечении РПЖ (44% всех смертей в группе). На основе результатов этого исследования был сделан вывод о том, что немедленная ААТ приводит к небольшому, но статистически значимому повышению ОВ, но не имеет значительного влияния на смертность от РПЖ или бессимптомную выживаемость. Кроме того, авторы установили важные факторы риска, связанные с существенным ухудшением исхода: в обеих группах у пациентов с исходным уровнем ПСА > 50 нг/мл риск смерти от РПЖ был в 3,5 раза выше, чем у пациентов с исходным уровнем ПСА ≤ 8 нг/мл. Если исходный уровень ПСА был между 8 и 50 нг/мл, риск смерти от РПЖ был примерно в 7,5 раза выше

у пациентов с временем удвоения ПСА < 12 мес, чем у пациентов с временем удвоения ПСА >12 мес. Интервал от ответа на немедленную ААТ до биохимического рецидива существенно коррелировал с исходным уровнем ПСА, что дает основания предполагать, что исходный уровень ПСА отражает степень агрессивности опухоли.

Однако при сравнении раннего и отсроченного лечения в крупном рандомизированном исследовании, проведенном Советом медицинских исследований (Medical Research Council – MRC), было продемонстрировано преимущество в выживаемости при немедленной гормональной терапии [60], что согласуется с результатами описанного выше исследования Lundgren и соавт. [53] (уровень доказательности 1b).

Также сравнительное исследование бикалутамида, 150 мг/сут, и плацебо показало лучшую выживаемость без прогрессирования (ВБП) при раннем лечении у пациентов с местно-распространенным РПЖ [54] (уровень доказательности 1b). Для последующего наблюдения в течение 169 мес было отобрано 50 бессимптомных пациентов (со средним возрастом 71 год) с высоко- или умеренно-дифференцированным РПЖ стадии Т3 М0 [61]. Показатели 5- и 10-летней ОСВ составили соответственно 90 и 74%, а вероятность без начала лечения через 5 и 10 лет составила соответственно 40 и 30%. Авторы пришли к выводу, что ВТ может быть целесообразной для отдельных пациентов с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями стадии Т3 и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет (уровень доказательности 3).

8.4. Отсроченное лечение метастатического РПЖ (стадия М1)

По этому вопросу данных чрезвычайно мало. Этот метод следует выбирать только для бессимптомных пациентов, которые стремятся избежать побочных эффектов лечения (уровень доказательности 4). Поскольку медиана выживаемости составляет 2 года, во многих случаях интервал без проведения лечения (до появления симптомов) очень короткий. Исследование MRC показало, что риск возникновения симптомов заболевания (патологические переломы, сдавление спинного мозга) и даже риск смерти от РПЖ гораздо выше при отсутствии гормонального лечения, которое могло бы дать улучшение состояния [60, 62] (уровень доказательности 1b). Если тактика отсроченного лечения выбирается для больного распространенным РПЖ, необходимо тщательно наблюдать данного пациента.

8.5. Краткие рекомендации по отсроченному лечению

8.5.1. Абсолютные показания УД	УД
При предположительно локализованном РПЖ (Nx–N0, M0)	
• Стадия Т1а: высоко- и умеренно-дифференцированные опухоли. Молодым пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет рекомендуется проведение повторного анализа на ПСА, ТРУЗИ и биопсии предстательной железы	2а
• Стадия Т1b–Т2b: высоко- и умеренно-дифференцированные опухоли. Для бессимптомных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет	2а
• Критерии для начала активного наблюдения при минимальном риске прогрессирования опухоли: ПСА ≤ 10 нг/мл, сумма баллов по Глисону ≤ 6, ≤ 2 положительных столбиков, ≤ 50% опухоли в биоптате, сТ1с–2а	
8.5.2. Возможный вариант лечения	
При предположительно локализованном РПЖ (Nx–N0, M0)	
• Информированные пациенты со стадией Т1b–Т2b с высокодифференцированным РПЖ (или с оценкой по Глисону 2–4) и с ожидаемой продолжительностью жизни 10–15 лет	
• Все пациенты, не желающие избежать побочных эффектов активного лечения	
• Информированные бессимптомные пациенты с высоким уровнем ПСА с неблагоприятным прогнозом	3
При местно-распространенном РПЖ (стадии Т3–Т4)	
• Бессимптомные пациенты с высоко- и умеренно-дифференцированным РПЖ и неблагоприятным прогнозом ожидаемой продолжительности жизни	3
• ПСА < 50 нг/мл и время удвоения ПСА > 12 мес	1
При метастатическом РПЖ (М1)	
• В редких случаях, при бессимптомном течении и возможности тщательного наблюдения	4

УД – уровень доказательности.

8.6. Литература

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009 Jan;30(1):81–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783735>
2. Rullis I, Schaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology* 1975 Sep;6(3):295–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1172317>
3. Sakr, WA, Grignon, DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994 May–Jun;8(3):439–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803731>
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106–30.
<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/56/2/106>
5. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1):10–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774>
6. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994 Jan;330(4):242–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>
7. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2144–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500479>
8. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994 Feb;43(2 Suppl):41–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116132>
9. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994;44(6A):47–52.
10. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993 Jul;72(2):310–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319164>
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):969–74.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/11/969>
12. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997 Mar;349(9056):906–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>
13. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000 Sep;56(3):442–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312>
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989 Apr;1(8642):799–803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901>
15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 May;352(19):1977–84.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/19/1977>
16. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1028–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467883>

17. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a populationbased study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):265–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765>
18. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987;42(1):49–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3590404>
19. Goodman CM, Busuttill A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988 Dec;62(6):576–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3219513>
20. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992 Jul;70(1 Suppl):307–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600492>
21. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991 Feb;67(4):1091–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991257>
22. Adolfsson J, Carstensen J, Löwhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992 Feb;69(2):183–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537031>
23. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992 Apr;267(16):2191–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1556796>
24. Lowe BA. Management of stage T1a Prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug;14(3):178–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865481>
25. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999 Jan;70(1):49–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989421>
26. Griebing TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug;14(3):156–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865478>
27. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):975–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
28. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999 Aug;162(2):439–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053>
29. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carroll K. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5,3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1871–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741>
30. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002 Sep;347(11):781–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226148>
31. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578259>
32. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144–54.
<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/100/16/1144>
33. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008 Sep;26(5):437–42.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813934>
34. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005 Sep;97(17):1248–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145045>
 35. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun;95(12):868–78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>
 36. Törnblom M, Eriksson H, Franzén S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, Hugosson J. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004 Jan;108(1):122–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618626>
 37. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(12):692–8.
<http://www.nature.com/ncponc/journal/v4/n12/full/ncponc0966.html>
 38. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer 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 Apr;167(4):1664–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912384>
 39. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, Fleshner N, Bunting P, Kapusta L, Hruby G. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul;50(3):615–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395227>
 40. Soloway MS, Soloway CT, 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 Jan;101(2):165–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850361>
 41. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2359–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>
 42. Klotz L, Nam R, Lam A, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long term follow-up of a large active surveillance cohort. *J Urol* 2009 Suppl;184(4):abstract #606.
 43. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH, Schroder FH. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805628>
 44. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, Meng MV, Kane CJ, Perez N, Master VA, Carroll PR. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008 Jun 15;112(12):2664–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>
 45. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for AS. *J Urol* 2008 Nov;180(5):1964–7; discussion 1967–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801515>
 46. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, Begin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008 Jul 15;113(2):286–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>
 47. Kakehi Y, Kamoto T, Shiaiishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu K, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, Shinohara N, Egawa S, Irie A, Sato T, Maeda O, Meguro N, Sumiyoshi Y, Suzuki T, Shimizu N, Arai Y, Terai A, Kato T, Habuchi T, Fujimoto H, Niwakawa M. Prospective evaluation of selection criteria for as in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008 Feb;38(2):122–8.
<http://jjco.oxfordjournals.org/cgi/reprint/38/2/122.pdf>
 48. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001 Nov;40(5):488–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752854>
 49. Aus G, Hugosson J, Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995 Aug;154(2 PT 1):460–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541864>

50. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2115–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500471>
51. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999 Feb;161(2):524–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915440>
52. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004 Jun;291(22):2713–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>
53. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995 May;153(5):1580–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714978>
54. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1865–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>
55. Weissbach L, Schäfer C, Heidenreich A. [A paradigm shift. Defensive strategies for the treatment of localized prostate cancer in the new S3 guideline.] *Der Urologe A* 2010 Feb;49(2):199–205 [Article in German].
<http://www.springerlink.com/content/255p21452x115156/>
56. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994 Nov;74(5):637–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827816>
57. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):724–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>
58. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr;24(12):1868–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
59. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0–4 N0–2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008 May;53(5):941–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>
60. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):235–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
61. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999 Feb;161(2):505–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915436>
62. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1623–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187>

9. ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

9.1. Введение

Хирургическим лечением РПЖ является РПЭ, которая заключается в удалении предстательной железы единым блоком с семенными пузырьками и окружающей парапростатической клетчаткой, чтобы гарантировать отрицательный хирургический край. Часто эта операция сопровождается билатеральной

тазовой лимфаденоэктомией. Для пациентов с локализованным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет целью РПЭ является устранение злокачественного процесса с сохранением функции удержания мочи и по возможности потенции [1]. Для проведения РПЭ не существует возрастных ограничений, и пациенту не может быть отказано в операции только на основании возраста [2]. При этом увеличение сопутствующих заболеваний существенно повышает риск смерти от причин, не связанных с РПЖ [3, 4]. При консультации пациента об операции первостепенной является оценка прогноза продолжительности жизни.

Впервые РПЭ выполнил в начале 20 в. Young перинеальным доступом, а Memmelaaг и Millin впервые провели ретролобковую простатэктомию [6]. В 1982 г. Walsh и Donker описали анатомию дорсального венозного комплекса и НСП. Это помогло значительно уменьшить потери крови и увеличить частоту сохранения функции удержания мочи и потенции [7]. Согласно результатам проспективного рандомизированного исследования в настоящее время РПЭ является единственным методом лечения локализованного РПЖ, который продемонстрировал преимущества в выживаемости по сравнению с консервативным лечением [8]. Хирургический опыт снижает частоту возникновения осложнений РПЭ и увеличивает частоту излечения от рака [9–12].

Полное хирургическое удаление является оптимальным методом лечения для пациентов с локализованным РПЖ, отобранных строго по показаниям. При проведении операции опытным хирургом дальнейшее качество жизни пациента будет достаточно хорошим. Более низкая частота положительного хирургического края у хирургов, выполнивших большое количество операций, свидетельствует о том, что опыт и повышенное внимание к хирургическим деталям с учетом конкретного вида рака снижает частоту положительного края и улучшает результаты лечения рака при РПЭ [13].

Радикальная позадилобная простатэктомия и перинеальная простатэктомия выполняются с помощью открытого разреза, тогда как недавно были разработаны более современные минимально инвазивные методы лапароскопической (ЛРПЭ) и роботассистированной или роботизированной радикальной простатэктомии (АРПЭ). Ретролобковый способ применяется чаще, чем перинеальный, поскольку при первом способе возможно одновременно оценить состояние тазовых лимфатических узлов. По некоторым данным, при перинеальной РПЭ чаще выявляется положительный хирургический край, чем при ретролобковой [14], однако эти выводы не подтверждаются другим исследованием [15]. За последнее десятилетие несколько европейских центров накопили значительный опыт в проведении ЛРПЭ [16–19]. АРПЭ является более новой технологией.

В недавно опубликованном глубоком систематическом анализе литературы сравниваются результаты РПЭ и ЛРПЭ/АРПЭ. Были сделаны выводы, что ЛРПЭ и АРПЭ значительно сокращают потерю крови и объем переливаемой крови, однако полученных данных недостаточно для определения хирургического метода с наиболее эффективными функциональными и онкологическими результатами [20]. По результатам исследования, необходимость в спасительной терапии (с применением ДЛТ или ААТ) в течение месяцев после ЛРПЭ и АРПЭ была существенно выше, чем после РПЭ [21]. В более позднем исследовании [22] у пациентов после ЛРПЭ или АРПЭ, по сравнению с РПЭ наблюдались:

- более короткое стационарное пребывание;
- меньше респираторных и других хирургических осложнений и стриктур;
- аналогичное послеоперационное применение дополнительных методов лечения онкологии;
- больше осложнений со стороны мочеполовой системы, недержания мочи и эректильной дисфункции.

Очевидно, что хотя АРПЭ становится «золотым стандартом» хирургического лечения клинически локализованного РПЖ вместо РРПЭ в США и некоторых странах Европы, в настоящее время не доказано, какой метод является более эффективным в отношении онкологических и функциональных результатов, а также экономики затрат. Имеется острая необходимость проведения проспективных исследований.

9.2. Локализованный РПЖ низкого риска: cT1–T2a, сумма баллов по Глиссону 2–6 и уровень ПСА < 10

Пациентам с локализованным РПЖ низкого риска следует сообщать о результатах рандомизированных исследований, посвященных сравнению позадилобной РПЭ и ВТ при локализованном РПЖ. По результатам исследования, РПЭ снизила смертность от РПЖ и риск метастазирования у мужчин в возрасте до 65 лет в первые 10 лет после операции, после чего различие в группе РПЭ и ВТ по этим показателям оставалось стабильным [8].

9.2.1. РПЖ стадии T1a–T1b

РПЖ стадии T1a определяется как опухоль, случайно обнаруженная в 5% или менее удаленной ткани предстательной железы (при ТУР ПЖ или открытой аденоэктомии). РПЖ стадии T1b определяется как опухоль в > 5% ткани. Согласно результатам исследования при последующем проведении РПЭ у 4–21% был определен РПЖ стадии pT0 и у 47–85% – локализованный РПЖ [23].

Шведское исследование на материале реестра, включавшее 23 288 пациентов с РПЖ, случайно обнаруженным при ТУР ПЖ, и с открытой энуклеацией аденомы задолго до внедрения скрининга на уровень ПСА, показало 10-летнюю смертность от РПЖ на уровне 26,6%. Это исследование не предоставляет данных об уровне ПСА, сумме баллов по Глиссону и количестве случаев со стадиями cT1a от cT1b [24]. Более ранние исследования показали, что риск прогрессирования нелеченого РПЖ стадии T1a через 5 лет составляет только 5%, эти опухоли могут прогрессировать в примерно 50% случаев через 10–13 лет [25]. Таким образом, было сделано заключение, что у молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 15 лет и более существует значительная вероятность прогрессирования заболевания. При этом у большинства пациентов с опухолью стадии T1b предполагалось прогрессирование болезни через 5 лет, и им, как правило, было показано агрессивное лечение [25]. Пациентам с опухолью стадии T1b предлагалась РПЭ при прогнозе продолжительности жизни 10 лет и более.

Тем не менее оставалось неясным, подтвердятся ли эти результаты с внедрением анализа на уровень ПСА. Недавний анализ РПЖ стадии T1a/b показал:

- единственным значимым прогностическим фактором обнаружения остаточной опухоли при РПЭ были уровень ПСА до и после операции в связи с ДППЖ и сумма баллов по Глиссону при операции в связи с ДППЖ;
- единственным независимым прогностическим фактором биохимического рецидива при РПЭ были уровень ПСА после операции в связи с ДППЖ и сумма баллов по Глиссону при операции в связи с ДППЖ;
- стадия (cT1a от cT1b) не оправдала своей роли в прогнозировании указанных исходов.

Была предложена прогностическая модель, основанная на уровне ПСА до и после операции и сумме баллов по Глиссону при операции в связи с ДППЖ. Прогностическая точность модели составляет 83,2% для диагностики остаточной опухоли и 87,5% – для прогнозирования биохимического рецидива; тем не менее необходимы дополнительные исследования, прежде чем она может быть использована в клинической практике [26].

Систематические биопсии резидуальной ткани предстательной железы могут быть эффективными для обнаружения остаточной опухоли, сопутствующей опухоли периферической зоны или для более точного определения степени злокачественности опухоли. Проведение РПЭ может быть значительно затруднено после тщательной ТУР ПЖ, когда практически отсутствует резидуальная ткань предстательной железы [27].

9.2.2. РПЖ стадии T1c и T2a

В настоящее время наиболее распространенным видом РПЖ является клинически неопределяемая опухоль, которую выявили при пункционной биопсии, проведенной на основании повышенного уровня ПСА (cT1c). У отдельных пациентов сложно дифференцировать клинически незначимый и потенциально летальный РПЖ. Тем не менее в большинстве отчетов об исследованиях подчеркивается, что опухоль стадии cT1c, как правило, является значимой и не должна оставаться без лечения, поскольку примерно в 30% случаев с первоначально диагностированной стадией cT1c был обнаружен местнораспространенный РПЖ при послеоперационном патоморфологическом исследовании [28]. Процент незначимых опухолей варьируется между 11 и 16% [29, 30]. При увеличении количества столбиков при биопсии есть риск обнаружения большего числа незначимых опухолей. Однако недавнее исследование показало, что увеличение количества столбиков до 12 не привело к большему выявлению незначимых опухолей [31]. Основной проблемой являются критерии определения опухолей, при которых нет необходимости в РПЭ. Диагностировать опухоль как незначимую можно на основании результатов биопсии и соотношения свободного ПСА [32]. Рекомендуется также использовать таблицы Партини для более тщательного отбора пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, поскольку данные таблицы помогают определить окончательную патоморфологическую стадию [33]. Другие исследователи предлагают учитывать также такие данные биопсии, как количество столбиков и процент поражения столбиков [34]. Если поражен только 1 или 2 столбика и процент поражения в одном столбике незначителен, вероятность выявления незначимого РПЖ более высока при условии низкой суммы баллов по Глиссону [35]. В некоторых случаях целесообразно вести наблюдение пациентов с потенциально незначимой опухолью.

Но, как правило, пациентам с опухолью стадии T1c следует назначать РПЭ с учетом того, что в большинстве случаев она прогрессирует до значимой формы. Пациентам с опухолью стадии T2a с 10-летним ожидаемой продолжительностью жизни следует предлагать РПЭ, поскольку в 35–55% таких случаев при отсутствии лечения наблюдается прогрессирование заболевания. Если в случае РПЖ стадии T2 низкой степени злокачественности предлагается активное наблюдение, необходимо учитывать, что дооперационная оценка степени злокачественности при пункционной биопсии зачастую ненадежна [36].

Проводить расширенную тазовую лимфаденэктомию (рТЛАЭ) нет необходимости при локализованной РПЖ низкого риска, поскольку вероятность выявления положительных лимфатических узлов не превышает 7% [37].

9.3. Локализованный РПЖ умеренного риска: cT2b–T2c, или сумма баллов по Глиссону 7, или уровень ПСА 10–20

Пациентам с локализованным РПЖ умеренного риска следует сообщать о результатах рандомизированных исследований, посвященных сравнению позадилонной РПЭ и ВТ при локализованном РПЖ. По результатам исследования, РПЭ снизила смертность от РПЖ и риск метастазирования у мужчин в возрасте до 65 лет в первые 10 лет после операции, после чего различие в группе РПЭ и ВТ по этим показателям оставалось стабильным [8].

РПЭ является одним из рекомендованных стандартных методов лечения для пациентов с РПЖ умеренного риска и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет [38]. Послеоперационный прогноз очень благоприятный, если по результатам послеоперационного патоморфологического исследования опухоль не распространена за пределы предстательной железы [39, 40]. ВТ была рекомендована некоторым пациентам с локализованной опухолью умеренного риска [41]. Однако если опухоль пальпируется или визуализируется и клинически локализуется в предстательной железе, прогрессирование заболевания наблюдается в большинстве случаев с длительной выживаемостью. По результатам исследований, медиана времени до прогрессирования нелеченой опухоли стадии T2 составляет 6–10 лет. Опухоль стадии T2, локализованная в предстательной железе, но поражающая более половины одной или обеих долей, через 5 лет прогрессирует у более 70% пациентов [42]. Эти данные подтверждаются крупным рандомизированным исследованием, посвященным сравнению РПЭ и ВТ, которое включало преимущественно пациентов с РПЖ стадии T2 и показало значительное снижение специфической смертности в группе РПЭ [8].

Проведение рТЛАЭ рекомендуется при локализованном РПЖ умеренного риска, если риск метастатического поражения лимфатических узлов превышает 7% [37]. Во всех остальных случаях рТЛАЭ можно не проводить, допуская небольшой риск невыявления положительных лимфатических узлов. В настоящее время не рекомендуется проведение ограниченной лимфаденэктомии, поскольку при этой операции не выявляется как минимум половина пораженных лимфатических узлов.

9.3.1. Онкологические результаты РПЭ при РПЖ низкого и умеренного риска

Результаты, полученные в ряде исследований, касающихся РПЭ, представлены в табл. 14.

Таблица 14. Онкологические результаты РПЭ при локализованной опухоли

Публикация	Число пациентов	Год проведения РПЭ	Медиана наблюдения, мес	10-летняя выживаемость без биохимического рецидива	10-летняя ОСВ
• Isbarn и соавт. (2009) [43]	436	1992–97	122	60	94
• Roehl и соавт. (2004) [44]	3478	1983–2003	65	68	97
• Han и соавт. (2001) [45]	2404	1982–99	75	74	96
• Hull и соавт. (2002) [46]	1000	1983–98	53	75	98
• Porter и соавт. (2006) [47]	752	1954–94	137	71	96

Недавно была впервые опубликована номограмма, подтвержденная сторонними организациями, которая дает прогноз опухолевоспецифической смертности после РПЭ для пациентов с установленным уровнем ПСА. На основании этой номограммы был сделан точный прогноз низкой смертности от РПЖ в течение 15 лет после РПЭ, несмотря на наличие неблагоприятных клинических проявлений. Эту номограмму можно использовать при консультировании пациентов и при планировании клинических исследований [48].

9.4. Локализованный РПЖ высокого риска: cT3a, или сумма баллов по Глиссону 8–10, или уровень ПСА > 20

В настоящее время широкое применение анализа на уровень ПСА привело к значительной миграции стадии и степени злокачественности РПЖ, при котором клинически локализованная опухоль диагностируется у > 90% мужчин. Несмотря на тенденцию к выявлению РПЖ с более низким риском прогресси-

рования, 20–35% случаев с впервые диагностированным РПЖ классифицируются как высокий риск на основании уровня ПСА > 20, суммы баллов по Глисону > 8 или серьезных клинических проявлений [50]. У пациентов с РПЖ высокого риска наблюдается повышенная вероятность биохимического рецидива, повторной терапии, метастазирования и смерти от РПЖ. Тем не менее не у всех пациентов с высоким риском прогрессирования болезни наблюдается одинаково неблагоприятный прогноз после РПЭ [51].

Единого мнения относительно оптимального лечения пациентов с РПЖ высокого риска не существует. Решение о проведении хирургической операции следует принимать с учетом всех доступных клинических показаний.

9.4.1. Местно-распространенный РПЖ: сТ3а

РПЖ стадии Т3а определяется как опухоль, которая перфорировала капсулу предстательной железы. Раньше местно-распространенный РПЖ наблюдался примерно в 40% случаев клинически диагностированных опухолей. В настоящее время этот процент снизился, однако выбор лечебной тактики остается спорным. Традиционно не рекомендуется проводить хирургическое лечение при РПЖ клинической стадии Т3 [52], преимущественно из-за повышенного риска положительного хирургического края и лимфатического метастазирования и/или отдаленного рецидива [53, 54]. Несколько рандомизированных исследований, посвященных сравнению использования лучевой терапии в сочетании с ААТ и лучевой терапии отдельно, показали явное преимущество комбинированного лечения, однако нет доказательств его превосходства над РПЭ [55]. Еще одной проблемой являются побочные эффекты дополнительного применения адъювантной лучевой терапии, немедленной или отсроченной ГТ, наблюдаемые в большинстве исследований методов лечения РПЖ клинической стадии Т3. В последние годы возобновился интерес к хирургическому лечению местно-распространенного РПЖ и были опубликованы результаты нескольких ретроспективных исследований. Хотя вопрос о хирургическом методе остается спорным, новые данные свидетельствуют о том, что он может эффективно применяться для лечения местно-распространенного процесса [56–61].

Частота гипердиагностики при выявлении РПЖ стадии сТ3 достаточно высока и имеет место в 13–27% случаев. У пациентов с РПЖ стадии рТ2 и у пациентов с РПЖ стадии рТ3 с отрицательным хирургическим краем отмечалась одинаково высокая выживаемость без биохимического и клинического прогрессирования [60, 61]. Примерно в 33,5–66% случаев выявляется положительный край, а в 7,9–49% – положительные лимфатические узлы [62]. Таким образом, 56–78% пациентам, изначально подвергшимся хирургической операции, впоследствии необходима адъювантная или паллиативная ЛТ, либо ГТ [60, 61]. Тем не менее результаты исследований показывают высокие показатели 5-, 10- и 15-летней ОВ и ОСВ (табл. 15). Эти показатели превосходят результаты самостоятельной лучевой терапии и не уступают результатам лучевой терапии в сочетании с ГТ [55]. Актуальной остается проблема отбора пациентов для операции. Патоморфологическую стадию РПЖ можно прогнозировать на основании номограмм, включающих уровень ПСА, стадию и сумму баллов по Глисону [33, 62]. Кроме того, при помощи КТ или МРТ лимфатических узлов и МРТ семенных пузырьков, либо направленной пункционной биопсии лимфатических узлов или семенных пузырьков можно определить пациентов с неблагоприятным прогнозом после операции [63]. Проведение РПЭ при РПЖ клинической стадии Т3 требует достаточно большого хирургического опыта для минимизации осложнений. Большой опыт проведения различных хирургических операций позволяет снизить послеоперационные осложнения и улучшить функциональные результаты после РПЭ при РПЖ клинической стадии Т3 [60, 64]. Было доказано, что в большинстве случаев можно сохранить функцию удержания мочи, а в некоторых случаях – и потенцию [65].

Таблица 15. Общая и специфическая выживаемость при РПЖ

Публикация	Число пациентов	Медиана и/или среднее значение выживаемости	ОВ (%)			ОСВ (%)			ВБР (%)			Выживаемость без клинического прогрессирования (%)		
			5 лет	10 лет	15 лет	5 лет	10 лет	15 лет	5 лет	10 лет	15 лет	5 лет	10 лет	15 лет
Yamada и соавт. (1994) [56]	57	Медиана, 5,4 года	91,2	-	-	-	-	-	45,5	-	-	81,4	-	-
			(77,6 при 7,5 лет)						(ПСА > 0,4)					
Gerber и соавт. (1997) [57]	242	Среднее, 39 мес Медиана, 26 мес	-	-	-	85	57	-	-	-	-	72	32	-
												(без отдаленных метастазов)		

Van den Ouden и соавт. (1998) [58]	83	Медиана, 52 мес	75	60	-	85	72	-	29			59	31	-
										(ПСА > 0,1)				
Isorna Martinez de la Riva и соавт. (2004) [59]	83	Среднее, 68,7 мес (только сТ3а)	97,6	94,8	-	100	-	-		59,8	-	-	-	-
										(ПСА > 0,3)				
Ward и соавт. (2005) [60]	841	Медиана, 10,3 года	90	76	53	95	90	79	58	43	38	85	73	67
										(ПСА > 0,4)				
Hsu и соавт. (2007) [61]	200	Среднее, 70,6 мес (только сТ3а)	95,5	77	-	98,7	91,6	-	59,5	51,1	-	95,9	85,4	-
										(ПСА > 0,2)				

ВББП – выживаемость без биохимического рецидива; ВБКП – выживаемость без клинического прогрессирования.

9.4.2. РПЖ высокой степени злокачественности: сумма баллов по Глисону 8–10

Хотя большинство низкодифференцированных опухолей распространяется за пределы предстательной железы, частота локализованного РПЖ составляет 26–31%. Пациенты с локализованным РПЖ высокой степени злокачественности по результатам патоморфологического исследования имеют благоприятный прогноз после РПЭ. Кроме того, треть пациентов с суммой баллов по Глисону при биопсии ≥ 8 могут иметь послеоперационную сумму баллов по Глисону ≤ 7 с лучшим прогнозом. При помощи уровня ПСА и процента положительных биоптатов можно определить, у каких пациентов с РПЖ высокой степени злокачественности будет благоприятный прогноз после РПЭ [66].

9.4.3. РПЖ при ПСА > 20

В публикации Yossepowitch и соавт. отражены результаты лечения РПЭ в качестве монотерапии у пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл в с преимущественно клинически локализованной опухолью. По результатам этого исследования частота биохимического рецидива составила соответственно 44 и 53% через 5 и 10 лет [51]. D'Amico и соавт. пришли к выводу, что через 5 лет после РПЭ у пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл был риск биохимического рецидива на уровне 50% [67]. Tiguert и соавт. представили результаты исследования с участием аналогичной группы пациентов, у которых через 5 лет после РПЭ безрецидивная выживаемость составила 65% [68]. Более недавнее исследование, проведенное Inman и соавт., показало отдаленные результаты проведения РПЭ в сочетании с адьювантным комбинированным лечением у пациентов с уровнем ПСА ≥ 50 . Через 10 лет выживаемость без системного прогрессирования составила соответственно 83 и 74% при уровне ПСА 50–99 и ≥ 100 , тогда как ОСВ была на уровне 87% для всей группы. Эти результаты доказывают эффективность агрессивного лечения при помощи РПЭ на начальном этапе [69].

Проведение рТЛАЭ рекомендуется во всех случаях РПЖ высокого риска, поскольку риск метастатического поражения лимфатических узлов составляет 15–40% [37]. В настоящее время не рекомендуется проведение ограниченной лимфаденэктомии, поскольку при этой операции не выявляется как минимум половина пораженных лимфатических узлов.

9.5. Локализованный РПЖ очень высокого риска: сТ3b–Т4 N0 или любая стадия Т, N1

9.5.1. сТ3b–Т4 N0

У пациентов с РПЖ очень высокого риска при отсутствии лечения, как правило, наблюдается значительный риск прогрессирования заболевания и смерть от рака. Лечение пациентов с очень высоким риском прогрессирования РПЖ включает 2 отдельные задачи. Во-первых, необходимо местное лечение и, во-вторых, необходимо лечение микроскопических метастазов, которые, вероятно, присутствуют в организме, но не выявляются до прогрессирования заболевания. Поэтому оптимальной тактикой лечения зачастую является сочетание различных методов. Конкретные комбинации методов, время и интенсивность лечения остаются предметом споров. Недавнее исследование в США показало, что пациенты, которым провели РПЭ ($n=72$) для лечения опухоли стадии сТ4, имели более высокую выживаемость, чем пациенты, прошедшие монотерапию ГТ или РПЭ, и имели сходные показатели выживаемости с пациентами, прошедшими комбинированную лучевую терапию с ГТ [70].

В другом исследовании сравнивались результаты РПЭ при РПЖ очень высокого риска (Т3–Т4 N0–1, N1, M1a) и при локализованном РПЖ. Эти группы не продемонстрировали существенных раз-

личий в операционных осложнениях, за исключением переливания крови, продолжительности операции и лимфоцеле, в отношении которых у пациентов с более распространенной стадией были более высокие показатели. Через 7 лет ОВ и ОСВ составили 76,69 и 90,2% у пациентов с местно-распространенным процессом, а при локализованном РПЖ – 88,4 и 99,3% соответственно [71].

При условии, что опухоль не прикреплена к брюшной стенке и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ может считаться целесообразным первичным методом лечения для пациентов с опухолью небольшого размера. Решение о выборе тактики лечения должно приниматься после обсуждения всех методов лечения междисциплинарной командой специалистов (в составе урологов, онкологов, радиационных онкологов и патологов) и после того, как пациент взвесит соотношение эффективности и побочных эффектов каждого метода с учетом индивидуальных обстоятельств.

9.5.2. Любая стадия T, N1

Показание к проведению РПЭ при всех вышеописанных стадиях предполагает отсутствие клинически определяемого поражения лимфатических узлов. Заболевание с положительными лимфатическими узлами (N+) в большинстве случаев сопровождается системным прогрессированием, а лечение у всех пациентов с выраженной стадией N+ будет в конечном результате неэффективным.

Тем не менее исследования показали, что сочетание РПЭ и раннего адъювантного ГТ при РПЖ стадии N+ позволяет достичь 10-летней ОСВ на уровне 80% [72, 73]. Большинство урологов отказываются от проведения РПЭ при клинической стадии N+ или отменяют операцию, если интраоперационное исследование замороженных срезов выявляет поражение лимфатических узлов. Однако недавнее исследование показало колоссальное увеличение ОСВ и ОВ при завершённой РПЭ по сравнению с отменённой РПЭ среди пациентов, у которых была обнаружена стадия N+ во время операции. Эти результаты свидетельствуют о том, что РПЭ может увеличить продолжительность жизни и отказ от проведения РПЭ при лимфатическом метастазировании может быть неоправданным [74].

Также следует отметить, что послеоперационное патоморфологическое исследование после РПЭ может обнаружить микроскопическое поражение лимфатических узлов. Частота прогрессирования РПЖ ниже у пациентов с меньшим количеством положительных лимфатических узлов и у пациентов только с микроскопическим поражением [75, 76]. Как показало проспективное рандомизированное исследование, в группе пациентов, у которых стадия pN+ выявлена после РПЭ, раннее адъювантное ГЛ значительно продлеvalo ОВС и ОВ. Однако это исследование включало преимущественно пациентов с обширным поражением лимфатических узлов и с различными неблагоприятными характеристиками опухоли. Остается неясным, следует ли применять раннее адъювантное ГЛ в настоящее время в случае выявления микрометастазов в лимфатических узлах в результате проведения более расширенной лимфаденэктомии. Эффективность лечения следует сопоставить с побочными эффектами длительного ГЛ. Поэтому в отдельных случаях мониторинг уровня ПСА и ГЛ при увеличении его уровня являются приемлемой тактикой.

9.6. Краткие рекомендации по РПЭ при локализованном РПЖ высокого риска

- РПЭ является целесообразным методом лечения отдельных пациентов с РПЖ стадии cT3a, суммой баллов по Глиссону 8–10 или уровнем ПСА > 20.
- При проведении РПЭ необходимо выполнить тазовую лимфаденэктомию, поскольку существует большая вероятность поражения лимфатических узлов.
- Пациенту нужно сообщить о вероятности комбинированного лечения. При неблагоприятных характеристиках опухоли (положительном крае, ЭКР, инвазии семенных пузырьков) в период реабилитации после оперативного лечения оправдано назначение адъювантной ЛТ.
 - Недавно Thompson и соавт. опубликовали результаты исследования, включавшего 431 пациента с РПЖ стадии pT3N0M0, которым проводилась РПЭ. Пациентов рандомизированно распределили в группу адъювантной ЛТ (60–64 Гр) и в группу наблюдения. Показатели выживаемости без метастазирования и ОВ были значительно выше при проведении адъювантной ЛТ [77]. Если при послеоперационном патоморфологическом исследовании обнаружены положительные лимфатические узлы, можно назначить ААТ.
 - Messing и соавт. исследовали роль ранней ААТ по сравнению с наблюдением у пациентов с метастазами в лимфатических узлах, выявленных после хирургического лечения. При достижении 9-летней медианы последующего наблюдения у пациентов, проходивших раннюю ААТ, ОВ была значительно выше, чем в группе наблюдения [73].

9.7. Показания к проведению и объем расширенной тазовой лимфаденэктомии (рТЛАЭ)

Хотя общепризнанно, что рТЛАЭ предоставляет важную информацию для прогноза (количество пораженных лимфатических узлов, объем опухоли в них, перфорация капсулы лимфатических узлов), которую нельзя получить другими доступными способами, нет единого мнения о том, когда выполнять рТЛАЭ и в каком объеме выделенное лучше удалить. При принятии этих решений многие врачи основываются на номограммах, полученных с учетом дооперационных биохимических показателей и биопсий [33].

Согласно этим номограммам пациенты с уровнем ПСА < 10 нг/мл и суммой баллов по Глиссону при биопсии < 7 имеют низкий риск лимфогенного метастазирования, и, следовательно, выполнять рТЛАЭ нецелесообразно. Однако с учетом того, что в основе большинства номограмм лежат результаты ограниченной рТЛАЭ (обтураторная ямка и наружная подвздошная вена), частота случаев с метастатическими лимфатическими узлами, возможно, недооценивается [37]. Лимфографические исследования показали, что отток из предстательной железы происходит не только в лимфатические узлы запирающей ямки и по ходу наружной подвздошной вены, но и в область внутренней подвздошной вены и в пресакральные лимфатические узлы. При проведении рТЛАЭ удаляют все лимфатические узлы в этих анатомических областях, вследствие чего увеличивается количество удаленных лимфатических узлов (в среднем 20) по сравнению с ограниченной лимфаденэктомией (в среднем 8–10 лимфатических узлов).

У пациентов с уровнем ПСА < 10 и суммой баллов по Глиссону ≥ 7 частота поражения лимфатических узлов достигает 25% [78]. По результатам различных исследований, 19–35% пораженных лимфатических узлов находятся за пределами области традиционной ограниченной лимфаденэктомии [79, 80]. Очевидно, что удаление большего количества лимфатических узлов позволяет более точно определить стадию РПЖ. В наиболее крупном из аналогичных исследований было установлено пороговое значение $\leq 2 / > 2$ пораженных лимфатических узлов как независимый прогностический фактор ОСВ [75].

9.7.1. Выводы

Проводить рТЛАЭ нет необходимости при локализованном РПЖ, поскольку вероятность выявления метастазов в лимфатических узлах не превышает 7% [37].

Выполнять рТЛАЭ рекомендуется при локализованном РПЖ умеренного риска, если риск метастатического поражения лимфатических узлов превышает 7%, а также при РПЖ высокого риска [37]. При этих условиях риск метастатического поражения лимфатических узлов составляет 15–40% [37]. В настоящее время не рекомендуется выполнение ограниченной лимфаденэктомии, поскольку при этой операции не выявляется как минимум половина пораженных лимфатических узлов.

9.7.2. Объем рТЛАЭ

рТЛАЭ включает удаление лимфатических узлов по ходу наружной подвздошной артерии и вены, лимфатических узлов в запирающей ямке, расположенных краниально и каудально относительно от запирающего нерва, и лимфатических узлов, расположенных медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. Исследования расположения лимфатических узлов послужили основанием для предложения включить в этот перечень также общие подвздошные лимфатические узлы до перекреста мочеточника. Это дает возможности удалить до 75% всех потенциальных лимфогенных метастазов [81]. Чтобы рТЛАЭ была репрезентативной, следует удалять в среднем 20 лимфатических узлов [82]. Также рекомендуется отправлять на патоморфологическое исследование материал из лимфатических узлов из каждой зоны в отдельных контейнерах, поскольку это связано с точностью поставленного урологическим патологом диагноза.

9.7.3. Терапевтический эффект рТЛАЭ

Помимо использования для определения стадии, (расширенная) тазовая лимфаденэктомия применяется с целью излечения или по крайней мере улучшения состояния для пациентов с ограниченным лимфогенным метастазированием [83–85]. В некоторых исследованиях количество удаленных лимфатических узлов при лимфаденэктомии существенно коррелировало с временем до прогрессирования [86]. В одном популяционном исследовании с 10-летним последующим наблюдением пациенты, у которых было удалено не менее 4 (у пациентов с положительными и отрицательными лимфатическими узлами) или более 10 лимфатических узлов (только у пациентов с отрицательными лимфатическими узлами) имели более низкий риск специфической смерти от РПЖ через 10 лет, чем пациенты, которым лимфаденэктомию не проводили [87]. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования.

9.7.4. Осложнения

рТЛАЭ является хирургической операцией, которая приводит к дополнительным осложнениям при лечении РПЖ. При сравнении рТЛАЭ и ограниченной лимфаденэктомии, в некоторых исследованиях отмечалось в 3 раза больше осложнений при использовании первого метода [88]. Осложнения включают лимфоцеле, лимфостаз, тромбоз глубоких вен и тромбоземболию легочной артерии. Однако в других исследованиях частота осложнений была более приемлемой [89, 90].

9.7.5. Краткие рекомендации по рТЛАЭ

- рТЛАЭ может быть целесообразным методом лечения для группы пациентов с РПЖ умеренного риска, у которых основанный на номограммах риск лимфогенного метастазирования составляет > 7%, и для всех пациентов с РПЖ высокого риска.
- рТЛАЭ позволяет более точно определить стадию и влияет на выбор адъювантной терапии.
- Число удаленных лимфатических узлов коррелирует с временем до прогрессирования.

9.8. Неoadъювантная гормональная терапия и РПЭ

В целом неoadъювантная, или предварительная, ГТ определяется как терапия, проводимая перед радикальным местным лечением (например, перед операцией или ЛТ). Поскольку РПЖ – это андрогензависимая опухоль, неoadъювантная гормональная терапия (НГТ) является привлекательной концепцией. Впервые попытки уменьшить размер предстательной железы перед РПЭ описал Валлетт (Vallett) еще в 1944 г. [91]. В недавнем обзоре и метаанализе была изучена эффективность НГТ и простатэктомии [92]. Проведение НГТ перед простатэктомией не привело к повышению безрецидивной выживаемости, но все же значительно снизило частоту выявления положительного края (относительный риск (ОР) – 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,56, $p < 0,00001$), местную распространенность (ОР 1,63; 95% ДИ: 1,37–1,95, $p < 0,0001$) и поражение лимфатических узлов (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,56, $p < 0,02$). Таким образом, было продемонстрировано отсутствие улучшения клинически значимых результатов (общей и специфической выживаемости, выживаемости без биохимического рецидива), несмотря на предполагаемый индикатор – патоморфологические результаты, такие как отрицательный хирургический край. Это ставит под сомнение использование этих патоморфологических маркеров в качестве достоверного индикатора клинически значимых результатов лечения.

Необходимы дальнейшие исследования применения ГТ в качестве неoadъювантного лечения и на ранних стадиях в сочетании с химиотерапией. Также недостаточно данных для оценки этих методов относительно побочных эффектов и качества жизни, которые не отражены в большинстве исследований, представленных в этом обзоре. Следует провести дополнительный анализ стоимости, чтобы обновить имеющиеся данные. В недавнем Кокрановском обзоре и метаанализе была исследована эффективность адъювантной ГТ после РПЭ: обобщенные данные по 5-летней ОВ показали отношение шансов (ОШ) на уровне 1,50 и 95% ДИ: 0,79–2,84. Эти результаты не были статистически значимыми, хотя отмечалась тенденция к лучшим результатам при адъювантной ГТ. Также не было преимущества в 10-летней выживаемости. По обобщенным данным о безрецидивной выживаемости ОШ составило 3,73 с 95% ДИ: 2,3–6,03. Общая оценка эффективности показала высокую статистическую значимость ($p < 0,00001$) преимущества ГТ.

Следует отметить, что исследование группы Early Prostate Cancer Trialists' Group (EPC) было включено в Кокрановский обзор. Третий отчет по этому крупному рандомизированному исследованию бикалутамидом (150 мг 1 раз в сутки) в сочетании со стандартным лечением локализованного и местно-распространенного неметастазирующего РПЖ был опубликован в ноябре 2005 г. [93]. Медиана наблюдения составила 7,2 года. В группе РПЭ отмечалось значительное улучшение объективной выживаемости без прогрессирования. Это улучшение было статистически значимым только в группе с местно-распространенным РПЖ (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,61–0,91). Значительного улучшения ОВ в группе РПЭ (с локальным и местно-распространенным РПЖ) не наблюдалось. Лучшие показатели ОВ при применении только выжидательной тактики отмечались в группе пациентов с локализованным РПЖ (ОР 1,16; 95% ДИ: 0,99–1,37).

9.8.1. Краткие рекомендации по неoadъювантной и адъювантной ГТ и РПЭ

- НГТ перед РПЭ не приносит значительного увеличения ОВ по сравнению с РПЭ в качестве монотерапии.
- НГТ перед РПЭ не приносит значительного увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ в качестве монотерапии.
- НГТ перед РПЭ приводит к существенному улучшению патоморфологических показателей, таких как частота локализованного РПЖ, снижение патоморфологической стадии, положительный хирургический край и частота поражения лимфатических узлов.
- Адъювантная ГТ после РПЭ не приносит преимущества в 10-летней выживаемости.
- Адъювантная ГТ после РПЭ: общая оценка эффективности для безрецидивной выживаемости показала высокую статистическую значимость ($p < 0,00001$) преимущества ГТ.

9.9. Осложнения и функциональные результаты

Послеоперационные осложнения РПЭ представлены в табл. 16. Уровень смертности составил 0–1,5% [87], мочевики свищи отмечаются у 1,2–4% пациентов [94], а недержание мочи сохраняется более 1 года у 7,7% [95]. В группе простатэктомии уровень послеоперационных и отсроченных урологических осложнений значительно снижается, если простатэктомия проводится в больницах хирургом, имеющим большой

опыт таких операций [96–98]. Ранее эректильная дисфункция наблюдалась у подавляющего большинства пациентов, однако на ранних стадиях РПЖ можно применять нервосберегающие методики [99]. Пациенты, которым успешно проведена нервосберегающая РПЭ, могут иметь более высокую вероятность местного рецидивирования, поэтому отбор пациентов должен осуществляться строго по показаниям.

Таблица 16. Осложнения РПЭ

Осложнение	Частота, %
• Периоперационная смерть	0,0–2,1
• Массивное кровотечение	1,0–11,5
• Повреждение прямой кишки	0,0–5,4
• Тромбоз глубоких вен	0,0–8,3
• Тромбоэмболия легочной артерии	0,8–7,7
• Лимфоцеле	1,0–3,0
• Мочевой свищ	0,3–15,4
• Легкое стрессовое недержание мочи	4,0–50,0
• Выраженное стрессовое недержание мочи	0,0–15,4
• Нарушение половой функции	29,0–100,0
• Обструкция шейки мочевого пузыря	0,5–14,6
• Обструкция мочеточников	0,0–0,7
• Стриктура уретры	2,0–9,0

9.10. Краткая информация о критериях целесообразности нервосберегающей операции* [100–104]

Публикация	Sofer [100]	Walsh [101]	Alsikafi [102]	Graefen [103]	Bianco [104]
Предоперационные показания					
• Стадия > T2	+	+	+	+	+
• ПСА > 10	+				
• Сумма баллов по Глисону 7			+		
• Сумма баллов по Глисону 8–10	+			+	
• Таблицы Партина		+			+
• > 50% опухоли в биоптате из одной доли			+		
• Перинеуральная инвазия в одну долю		+/-	+		
Интраоперационные показания					
• Пальпируемая опухоль в одной доли			+		
• Положительные биоптаты из одной доли				+	
• Дефекты латеральной тазовой фасции		+			+
• Адгезия к нервно-сосудистым пучкам		+			+
Положительный хирургический край, %	24%	5%	11%	15,9%	5%

* Клинические критерии, используемые разными авторами для определения случаев, когда следует ОТКАЗАТЬСЯ от проведения нервосберегающей РПЭ.

Успешная нервосберегающая РПЭ возможна у большинства пациентов, которым проводится РПЭ [104, 105]. В последнее десятилетие прослеживается явная тенденция к выявлению опухолей более низкой стадии. И, что более важно, диагноз ставится у более молодых мужчин, которые более заинтересованы в сохранении половой функции. Тем не менее нервосберегающая операция противопоказана пациентам с высоким риском экстракапсулярной инвазии, например с любой стадией сТ3 РСa, сТ2с, суммой баллов по Глисону при биопсии > 7 или больше 1 столбика из ипсилатерального участка с суммой > 6. Таблицы Партина могут помочь в принятии решения [33].

При любых сомнениях относительно остаточной опухоли необходимо удалить НСП. Либо можно принять решение на основании результатов интраоперационного исследования замороженных срезов.

Это особенно целесообразно для пациентов с пальпируемой опухолью, расположенной близко к капсуле, во время нервосберегающей РПЭ. После выполнения РПЭ можно вырезать клиновидный участок предстательной железы и окрасить каждый край разными красителями. Если по результатам интраоперационного исследования опухоль примыкает к капсуле, НСП удаляют; в противном случае оставляют НСП *in situ*. Для пациентов, у которых обнаруживают опухоль во время плановой нервосберегающей РПЭ, результаты исследования замороженных срезов являются объективным показанием для проведения дополнительной резекции или сохранения НСП [106].

Перед операцией пациенту необходимо сообщить о рисках нервосберегающей РПЭ, проценте операций с сохранением потенции выполненных данным хирургом, и о том, что для обеспечения радикальности лечения пучок может быть удален несмотря на оптимизм при планировании объема операции с сохранением НСП.

Раннее назначение внутрикавернозной терапии может повысить процент сохранения потенции [107, 108], а применение трансплантата из икроножного нерва требует дополнительных многоцентровых исследований [109]. Наконец, раннее применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 для восстановления половой функции остается недоказанным. Недавнее плацебоконтролируемое проспективное исследование не показало увеличения эффективности лечения при раннем назначении ежедневных инъекций варденафила по сравнению с применением препарата в послеоперационном периоде [110], тогда как другое плацебоконтролируемое проспективное исследование продемонстрировало положительное действие силденафила на восстановление нормальной спонтанной эрекции [111].

9.11. Рекомендации относительно РПЭ

Абсолютные показания	УД
• Для пациентов с локализованным РПЖ низкого, умеренного и высокого риска (сT1a–T2b, сумма баллов по Глисону 2–7 и ПСА ≤ 20) и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	1b
Возможный вариант лечения	
• Для пациентов с небольшой локализованной опухолью высокого риска (сT3a или сумма баллов по Глисону 8–10 или ПСА > 20)	3
• Для избранных пациентов с локализованным РПЖ очень высокого риска (сT3b–T4 N0 или любая стадия T и N1) при комбинированном лечении	3
Рекомендации	
• Короткий курс (3 мес) неoadъювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона не рекомендуется при лечении РПЖ стадий T1–T2	1a
• Нервосберегающую операцию можно проводить пациентам с нормальной половой функцией до операции с низким риском экстракапсулярной инвазии (T1c, сумма баллов по Глисону < 7 и ПСА < 10 нг/мл, либо на основании таблиц/номограмм Партина)	3
• Односторонняя нервосберегающая операция является возможным вариантом лечения РПЖ стадии T2a	4

УД – уровень доказательности.

9.12. Литература

1. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5Suppl):83–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
2. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994 May;151(5):1326–29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158780>
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DE, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):975–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
4. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1513–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017210>
5. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315–21.
6. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949 Sep;62(3):340–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18148289>

7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982 Sep;128(3):492–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7120554>
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug;100(16):1144–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>
9. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999 Nov;91(22):1906–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564667>
10. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1729–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586211>
11. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003 Feb;43(2):113–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>
12. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003 May;61(5):982–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020>
13. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2292–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399>
14. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1383–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751359>
15. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995 May;153(5):1565–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536268>
16. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies—experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006 Dec;50(6):1278–82; discussion 1283–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846677>
17. Goeman L, Salomon L, De La Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Abbou CC. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to prospective evaluation of 550 patients. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):281–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508788>
18. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy— the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):113–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337330>
19. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005 Sep;174(3):908–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093985>
20. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1037–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977>
21. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilisation and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008 May 10;26(14):2278–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467718>
22. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009 Oct 14;302(14):1557–64.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826025>
23. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
 24. Andr en O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009 Jan;100(1):170–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088721>
 25. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988 Dec;140(6):1340–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193495>
 26. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
 27. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992 Oct;18(5):456–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426296>
 28. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens—a different view. *J Urol* 1997 Jan;157(1):244–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>
 29. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Nov;20(4):687–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505977>
 30. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1721–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523719>
 31. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004 Mar;171(3):1089–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767277>
 32. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2407–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817393>
 33. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
 34. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000 Apr;55(4):572–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736506>
 35. Epstein JI. Gleason score 2–4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000 Apr;24(4):477–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757394>
 36. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990 Nov;66(9):1927–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699655>
 37. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):788–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>
 38. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18–23.
 39. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results

- and current morbidity. NCI Monogr 1988;(7):123–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173498>
40. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997 May;24(2):395–406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126237>
 41. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991;30(2):221–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2029410>
 42. Gravarsen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990 Dec;36(6):493–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247914>
 43. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002667>
 44. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004 Sep;172(3):910–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>
 45. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):555–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
 46. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 1):528–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
 47. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PL. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug;176:569–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813891>
 48. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep;27(26):4300–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>
 49. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. 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 Jun;69(6):1095–101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>
 50. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, Dipaola RS, Lu-Yao GL. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009 Sep 16;101(18):1280–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713548>
 51. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug;178(2):493–9; discussion 499.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152>
 52. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3–12.
 53. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990 Nov;17(4):853–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219582>
 54. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Hörtl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr;57(3):187–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>
 55. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced

- prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
56. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, Chen SC, Groshen S, Skinner DG. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994 Aug;17(4):277–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048388>
 57. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
 58. Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1392–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751362>
 59. Isorna Martinez de la Riva S, Belón López-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. [Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up]. *Arch Esp Urol* 2004 Sep;57(7):679–92 [Article in Spanish].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>
 60. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):751–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>
 61. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):121–8; discussion 128–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
 62. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Feb;51(2):388–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901622>
 63. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994 May;151(5):1310–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158777>
 64. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006 May;42(8):1062–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>
 65. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007 Jun;69(6):1170–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>
 66. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):253–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949893>
 67. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):168–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>
 68. Tiguert LL, Harrel F, Fradet Y. Disease outcome of patients with a PSA >20 treated by radical prostatectomy: analysis of 177 patients. *J Urol* 2006;175:311A.
 69. Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Kwon ED, Blute ML, Karnes RJ, Leibovich BC. Longterm outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level \geq 50 ng/mL. *Cancer* 2008 Oct;113(7):1544–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680171>
 70. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006 Jun;106:2603–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
 71. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A, Frea B. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic

- prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):922–9; discussion 929–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>
72. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1223–7; discussion 1277–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874>
 73. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
 74. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Hölzel D. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan 20. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106588>
 75. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):261–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>
 76. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):344–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
 77. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar;181(3):956–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
 78. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):272–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632187h>
 79. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
 80. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003 Mar;169(3):849–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>
 81. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):118–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171>
 82. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996 Dec;156(6):1969–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911367>
 83. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May;281(17):1591–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
 84. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish populationbased cohort. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):627–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
 85. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan;91(1):66–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
 86. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate

- staging procedure for prostate cancer? J Urol 2002 Aug;168(2):514–8;discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
87. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 2006 Jul;68(1):121–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>
 88. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol 2006 Nov;50(5):1006–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>
 89. Heidenreich A, Von Knobloch R, Varga Z et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP)—an update on >300 cases. J Urol 2004;171:312, abstract #1183.
 90. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 2005 Jul;2(7):336–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>
 91. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. Delaware Med J 1944;16:19–20.
 92. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Cancer Treat Rev 2009 Feb;35(1):9–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
 93. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int 2006 Feb;97(2):247–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
 94. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. Urology 1994 Feb;43(2 Suppl):47–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116133>
 95. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. J Urol 1994 Nov;152(5 Pt 2):1817–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523727>
 96. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002 Apr;346(15):1138–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>
 97. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcome Study. J Natl Cancer Inst 2000 Oct;92(19):1582–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018094>
 98. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M, EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. Eur J Cancer 2001 May;37(7):884–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313177>
 99. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 1994 Nov;152(5Pt2):1831–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>
 100. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. J Urol 2003 Jan;169(1):153–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478125>
 101. Walsh RM, Thompson IM. Prostate cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality—the camel's nose effect. J Urol 2007 Apr;177(4):1303–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382719>
 102. Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. J Urol 1998 Apr;159(4):1281–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507853>
 103. Graefen M. Is the open retropubic radical prostatectomy dead? Eur Urol 2007 Nov;52(5):1281–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764828>
 104. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). Urology 2005 Nov;66(5 Suppl):83–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
 104. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005;8(2):133–9.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711608>
105. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):535–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590812>
106. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, Schlomm T, Chun FK, Currin E, Walz J, Steuber T, Graefen M, Huland H. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Jun;49(6):1011–6; discussion 1016–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546316>
107. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1408–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
108. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006 Sep–Oct;18(5):446–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482200>
109. Secin FP, Koppie TM, Scardino PT, Eastham JA, Patel M, Bianco FJ, Tal R, Mulhall J, Disa JJ, Cordeiro PG, Rabbani F. Bilateral cavernous nerve interposition grafting during radical retropubic prostatectomy: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 2007 Feb;177(2):664–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222654>
110. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):924–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
111. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, Giuliano F, Brock G; Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep–Oct;20(5):479–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>

10. ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

10.1. Введение

До настоящего времени не проводились рандомизированные исследования, посвященные сравнению РПЭ и ДЛТ либо брахитерапии при лечении локализованного РПЖ. Тем не менее можно основываться на согласованном заключении Национальных институтов здравоохранения США, сделанном в 1988 г. [1]: наружное облучение обеспечивает такую же продолжительность выживаемости, как и хирургическая операция; более того, качество жизни после ДЛТ по меньшей мере не хуже, чем после РПЭ [2].

«Золотым стандартом» является 3-мерная конформная ЛТ (3D-КЛТ), а в начале 3-го тысячелетия в высокотехнологичных медицинских центрах все больше применяется ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), усовершенствованный вид 3D-КЛТ.

Наряду с наружным облучением растет популярность низко- и высокодозной брахитерапии. Несколько рандомизированных исследований III фазы, проведенных научными обществами лучевых терапевтов, таких как Онкологическая группа лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) и Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), определили показания для комбинированного использования наружного облучения и ААТ.

В любом случае при выборе метода лечения – после тщательной оценки распространения опухоли – необходимо использовать междисциплинарный подход с учетом следующих факторов:

- TNM-классификации 2002 и 2009 гг.;
- суммы баллов по Глисону при биопсии из достаточного количества точек (не менее 12);
- исходного уровня ПСА;
- возраста пациента;
- сопутствующих заболеваний, прогноза продолжительности жизни и качества жизни;
- классификации прогностических факторов Д’Амико (d’Amico).

Обязательным условием является согласие пациента, основанное на полной информации о диагнозе, методах лечения и осложнениях. Дополнительную информацию о различных аспектах ЛТ при лечении РПЖ можно найти в недавно опубликованном обширном обзоре [3].

10.2. Технические аспекты: 3D-КЛТ и ЛТМИ

Анатомические данные, полученные при сканировании пациента в положении, в котором будет проводиться терапия, передаются в программу 3-мерного планирования, которая позволяет визуализировать клинический объем облучения и затем добавить вокруг него безопасный отступ. Во время облучения многолепестковый коллиматор автоматически, а в случае ЛТМИ – непрерывно, корректирует поле облучения в зависимости от контуров опухоли, регистрируемых лучами. Контролирование поля облучения в режиме реального времени при помощи лучевой визуализации позволяет сравнивать облучаемое и смоделированное поля и корректировать отклонения, если они превышают 5 мм. 3D-КЛТ повышает эффективность местного лечения благодаря повышению дозы без увеличения побочных эффектов.

Возможно также использовать ЛТМИ с линейным ускорителем, оснащенным самым современным многолепестковым коллиматором и специальным программным обеспечением. Движение лепестков во время облучения обеспечивает более сложное распределение дозы в зоне лечения и позволяет получить вогнутые изодозные кривые, что особенно целесообразно для уменьшения лучевых нагрузок на прямую кишку.

Однако при использовании даже самой современной техники успех ЛТ зависит от обеспечения качества со стороны терапевтов, физиков, дозиметристов, рентгенологов, радиологов и программистов.

10.3. Локализованный РПЖ стадии T1–2c N0, M0

10.3.1. T1a–T2a, N0, M0, сумма баллов по Глиссону ≤ 6 и уровень ПСА < 10 нг/мл (группа низкого риска)

Как показали ретроспективные нерандомизированные исследования, выживаемость без биохимического рецидива (ВБР) значительно выше при дозе облучения ≥ 72 Гр, чем при дозе < 72 Гр ($p=0,04$) [4].

Обоснованием для эскалации дозы облучения послужили результаты 2 рандомизированных исследований, посвященных клиническим стадиям T1–3 N0 M0:

- Исследование MD Anderson, проводимое Онкологическим центром Андерсона, США, в котором сравнивали эффективность традиционной ЛТ в дозах 78 и 70 Гр. В этом исследовании принимали участие 305 пациентов с РПЖ стадии T1–3 с уровнем ПСА до ЛТ > 10 нг/мл. При медиане наблюдения 8,7 года отмечалось значительное снижение уровня биохимического и/или клинического рецидивирования в группе низкого риска ($p=0,04$) [5].
- Исследование PROG 95-09 Онкологической группы протонной терапии (Proton Radiation Oncology Group) включало 393 пациентов с РПЖ стадии T1b–T2b, из которых 75% имели сумму баллов по Глиссону ≤ 6 и уровень ПСА < 15 нг/мл. Пациентов рандомизированно распределили в группы для конформного протонного облучения предстательной железы в дозах 19,8 либо 28,8 Гр с последующим облучением полости малого таза 50,4 Гр в обеих группах. При медиане наблюдения 5,5 года 5-летняя ВБР была значительно выше в группе пациентов с РПЖ низкого риска, получавших высокую дозу облучения (79,2 Гр), чем в группе с традиционной дозой (70,2 Гр) [6].

В клинической практике рекомендуется использовать дозу ≥ 74 Гр [7].

10.3.2. T2b, или уровень ПСА 10–20 нг/мл, или сумма баллов по Глиссону 7 (группа умеренного риска)

По результатам многих нерандомизированных исследований, увеличение дозы до 76–81 Гр приводит к значительному улучшению показателей 5-летней ВБР у пациентов с РПЖ клинической стадии T1c–T3 [4, 8, 9].

- Результаты голландского рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивалась эффективность доз 68 и 78 Гр, показали значительно более высокую 5-летнюю выживаемость без клинического или биохимического рецидива у пациентов с РПЖ умеренного риска [10].
- В ходе исследования III фазы Французской федерации онкологических центров сравнивались результаты ЛТ в дозах 70 и 80 Гр у 306 пациентов с риском поражения регионарных лимфатических узлов $< 10\%$ (по таблицам Партина) или со стадией pN0 без применения ГТ до, во время или после ЛТ. При медиане наблюдения 59 мес более высокая доза обеспечила большую 5-летнюю выживаемость у пациентов с РПЖ группы умеренного риска, особенно при начальном уровне ПСА > 15 нг/мл [11].
- Если пациент отказывается от короткого курса ГТ [12], можно ограничиться радикальной ЛТ при условии увеличения дозы до 78–80 Гр. (76–80 Гр).

10.3.3. T2c, или сумма баллов по Глиссону > 7 , или уровень ПСА 20 нг/мл (группа высокого риска)

По результатам нескольких рандомизированных исследований III фазы, наружное облучение с эскалацией дозы повышает 5-летнюю ВБР, поэтому его назначение является обязательным.

- Голландское исследование, в котором сравнивалась эффективность доз 68 и 78 Гр, продемонстрировало повышение 5-летней выживаемости без клинического или биохимического рецидива на 10% ($p = 0,02$) [10].
- В ходе исследования MRC RT01, посвященного сравнению эффективности доз 64 и 74 Гр с применением НГТ в обеих группах, различие показателей 5-летней ВБР составило 11% [13].

- Исследование PROG 95-09 продемонстрировало значительно лучшую 5-летнюю ВБР ($p < 0,02$) в группе пациентов с РПЖ группы высокого риска, получавших более высокую дозу облучения (79,2 Гр), чем в группе с традиционной дозой (70,2 Гр) [10].
- Исследование MD Anderson показало значительное улучшение ВБР у пациентов с РПЖ группы высокого риска ($p = 0,004$) [5].
- Исследование EORTC 22991, сравнивающее результаты 3D-КЛТ ± ЛТМИ при 3 различных дозах (70, 74 и 78 Гр) с проведением 6-месячного курса неoadъювантной и сопутствующей терапии или без такового, было завершено в апреле 2008 г., и его результаты еще не опубликованы [14].

По результатам рандомизированного исследования III фазы, в клинической практике рекомендуется назначать комбинацию наружного облучения и короткого курса ААТ. В ходе исследования, включавшего 206 пациентов с уровнем ПСА 10–40 нг/мл, суммой баллов по Глиссону 7 [5–10] или видимым на рентгенограмме экстрапростатическим распространением опухоли, сравнивали эффективность монотерапии 3D-КЛТ и комбинации 3D-КЛТ и 6-месячного курса ААТ. При медиане наблюдения 7,6 года у пациентов с РПЖ группы умеренного или высокого риска без сопутствующих заболеваний средней или высокой степени тяжести, которых рандомизированно распределили в группу комбинированного лечения 3D-КМЛ + ААТ, наблюдалась ОВ на 13% выше ($p < 0,001$) [12]. Однако данные рандомизированного исследования III фазы EORTC-22961, в котором сравнивали эффективность 36-месячного курса ГТ + ЛТ и 6-месячного курса ГТ + ЛТ, показало, что после 5 лет наблюдения ОВ была выше у пациентов с РПЖ группы высокого риска при более длительном курсе ГТ [13].

10.3.4. Профилактическое облучение тазовых лимфатических узлов при локализованном РПЖ в группе высокого риска

Поражение тазовых лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим признаком и требует системной терапии, так как только ЛТ недостаточно [14]. От применения профилактического облучения тазовой области отказались в связи с тем, что рандомизированные исследования не подтвердили эффективности профилактического облучения (46–50 Гр) тазовых лимфатических узлов при РПЖ в группе высокого риска. Это такие исследования, как RTOG 77 06, включавшее 484 пациента с РПЖ стадии T1b–T2 [15], исследование Стэнфордского университета, включавшее всего 91 пациента [16], и исследование GETUG-01, в котором участвовало 444 пациента с РПЖ стадии T1b–T3 N0 pNx M0 [17]. Тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ) целесообразно применять для более точного определения показаний к ЛТ тазовых лимфатических узлов у отдельных пациентов в дополнение к таблицам Партина [18] и/или формуле Роуча [19]. При помощи результатов ТЛАЭ, особенно у более молодых пациентов, радиационный онколог может уточнить необходимый объем облучения и продолжительность ААТ, а именно: облучение тазовой области не проводят пациентам с РПЖ стадии pN0 64 и проводят в сочетании с длительным курсом ААТ пациентам с РПЖ стадии pN1.

10.4. Инновационные технологии

10.4.1. ЛТ с модуляцией интенсивности

Применение ЛТ с модуляцией интенсивности позволяет обеспечить равномерность облучения при увеличении дозы до 86 Гр в зоне лечения, не повышая лучевую нагрузку на смежные органы. ЛТМИ, несомненно, является наиболее безопасным способом облучения при увеличении дозы выше 80 Гр как в режиме традиционного фракционирования дозы по 2 Гр, так и в режиме ускоренного фракционирования, интерес к которому снова возрос. Однако обе схемы лечения должны применяться только в рамках методически правильных клинических исследований.

Наибольший опыт применения этого метода накоплен специалистами Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), г. Нью-Йорк, которые недавно опубликовали обновленный отчет об эффективности и токсичности лечения в 2 группах пациентов.

- В первой группе, включавшей 561 пациента с локализованной опухолью, проводилась ЛТ в дозе 81 Гр. 8-летние показатели выживаемости без химического рецидива у пациентов с благоприятным, умеренным и неблагоприятным прогнозом составили 85, 76 и 72% соответственно (согласно актуальному на тот момент определению химического рецидива, принятому Американским обществом терапевтической радиологии и онкологии – ASTRO) [21].
- Во 2-й группе, включавшей 478 пациентов с локализованной опухолью, проводилась ЛТ в дозе 86,4 Гр. 5-летние показатели выживаемости без химического рецидива согласно тому же определению (надир + 2 нг/мл) составили 98, 85 и 70% в группах с благоприятным, умеренным и неблагоприятным прогнозом соответственно [22].

В настоящее время не опубликованы результаты рандомизированных исследований, сравнивающих повышение дозы при применении ЛТМИ и 3D-КМЛ.

Тем не менее сейчас проводится несколько таких исследований: UK NCRI (Национальный онкологический исследовательский институт Великобритании), MD Anderson (Онкологический центр Андерсона, США), Fox Chase (Онкологический центр Фокс Чейз, Филадельфия) и Ottawa Health Research

Institute (Исследовательский институт здравоохранения, Оттава); хотя 1 из них (Ottawa) исследует спиральную томотерапию (см. ниже), а 2 (UK NCRI и MD Anderson) занимаются изучением ЛТ с повышением дозы в режиме ускоренного фракционирования.

При повышении дозы в ЛТМИ основной проблемой является подвижность органа, влияющая и на эффективность, и на токсичность лечения. Следовательно, данные технологии будут совершенствоваться в направлении сочетания ЛТМИ с формой ЛТ с визуальным контролем (ЛТВК), при которой можно визуализировать подвижность органа и с учетом этого корректировать поле облучения в режиме реального времени, однако способы решения этой задачи еще не разработаны [23].

Еще одной инновационной технологией модуляции интенсивности дозы является томотерапия, в которой линейный акселератор расположен на кольцевом штативе (гентри), вращающемся в то время, как кушетка с пациентом «проезжает» через его центр, подобно спиральной КТ. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о возможности успешного применения томотерапии при лечении РПЖ [24].

10.4.2. Протонная терапия и ЛТ ионами углерода

Теоретически использование протонов в ЛТ РПЖ рассматривается как перспективная альтернатива фотонным лучам в связи с тем, что протоны максимально выделяют энергию в конечной точке своей траектории в ткани (пик Брегга) в отличие от облучения фотонами, при котором радиационная доза распределяется по всей длине пробега. Кроме того, при протонном облучении отмечается резкий спад дозы в области за пиком Брегга, что означает значительное уменьшение повреждения здоровых тканей вне зоны лечения, тогда как при фотонном облучении лучевую нагрузку получают все ткани по длине пробега частиц, включая дозу на выходе.

Однако на практике отрицательной стороной является то, что эффективность распределения дозы в высокой степени зависит от изменения расположения внутренних органов, например при наполнении мочевого пузыря или прямой кишки, поэтому при лечении РПЖ протонное облучение проводят, как правило, с боковых полей. Также возможно, что ЛТ с высокой линейной передачей энергии протонами или ионами углерода имеет более выраженный биологический эффект, чем при использовании фотонов, в связи с тем, что протоны и ионы углерода несут большую энергию для разрушения ДНК, если рассматривать одинаковые дозы для каждого вида частиц.

До настоящего времени проводилось только 1 рандомизированное исследование, в котором протонная терапия применялась в 1 группе: в описанном выше исследовании PROG 95-09, выполненном Медицинским центром университета г. Лома Линда и Центральной больницей штата Массачусетс (Loma Linda/Massachusetts General Hospital), сравнивали эффективность конформной лучевой терапии в стандартных дозах и ЛТ с повышением дозы при помощи пучка протонов [6]. Однако результаты этого исследования нельзя рассматривать как доказательство превосходства протонной терапии как таковой, поскольку в нем этот метод использовался только в качестве усовершенствованного способа повышения дозы облучения. Чтобы сравнить результаты протонной и фотонной ЛТ, необходимо рандомизированное исследование с использованием одинаковых доз, проведение которого сейчас планируется Онкологической группой лучевой терапии (RTOG).

Недавно были завершены 2 исследования, посвященные сравнению эффективности конформной протонной терапии и ЛТМИ, которые показали противоречивые результаты. Одно исследование продемонстрировало, что данные методы являются равноэффективными в отношении уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку, в то время как ЛТМИ позволяет более эффективно снизить дозу облучения мочевого пузыря [25]. Другое исследование показало явные преимущества использования протонов [25].

Актуальной остается необходимость дальнейших исследований, до проведения которых протонную терапию следует считать перспективным, но экспериментальным альтернативным методом ЛТ. Теоретически также есть основание полагать, что применение протонной терапии может способствовать снижению риска развития вторичных опухолей по сравнению с ЛТМИ благодаря меньшей суммарной поглощенной дозе, однако нет результатов исследований лечения РПЖ, которые бы подтвердили это предположение.

Использование ионов углерода обладает теми же теоретическими преимуществами перед использованием фотонов, что и протонная терапия. В ходе исследования II фазы 175 пациентов с РПЖ стадии T1–3, N0–1, M0 проходили 5-недельный курс ЛТ ионами углерода в суммарной дозе 66 Гр за 20 фракций. Как показали результаты, терапия хорошо переносится пациентами – ни у одного больного не отмечено токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и мочеполовую систему (МПС) III–IV степени по шкале RTOG, а показатели 4-летней ВБР составили 88% [26]. В настоящее время, так же как и в отношении протонной терапии, необходимо проведение рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность облучения ионами углерода и ЛТМИ с использованием одинаковых доз.

10.5. Брахиотерапия

Брахиотерапия – безопасный и эффективный метод лечения РПЖ, требующий, как правило, не более 2 дней госпитализации. Общепринятыми являются следующие показания для проведения брахиотерапии:

- стадии сT1b–T2a N0, M0;
- сумма баллов по Глиссону ≤ 6 при случайной биопсии из достаточного количества точек;
- начальный уровень ПСА ≤ 10 нг/мл;
- $\leq 50\%$ положительных биоптатов;
- объем предстательной железы < 50 см³;
- оценка качества жизни ≤ 12 по Международной шкале оценки простатических симптомов I-PSS [28].

Пациентам с РПЖ группы низкого риска наиболее показана низкодозная брахиотерапия. Недавно были опубликованы дополнительные рекомендации по техническим аспектам брахиотерапии, которых необходимо придерживаться [29].

В 1983 г. Holm и соавт. описали чреспромежностную методику под контролем эндоректального УЗИ, при которой пациент располагался на спине в гинекологической позиции [30]. Имплантацию источников выполняют под общей или спинальной анестезией. Участие в имплантации при выполнении брахиотерапии принимают: хирург – для определения размеров и границ предстательной железы и внедрения имплантатов, физик-дозиметрист – для проведения дозиметрии в режиме реального времени и радиационный онколог – для зарядки источников. Ультразвуковой ректальный датчик вводят в прямую кишку и фиксируют в этом положении.

Рандомизированные исследования, сравнивающие брахиотерапию и другие методы радикального лечения, не проводились, и выводы основываются на исследованиях серии случаев. Различные организации представили результаты исследований постоянного имплантата с медианой наблюдения от 36 до 120 мес [31]. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 71–93 и 65–85% соответственно [32–39].

Исследования показали значительную корреляцию между дозой облучения и процентом рецидивов [40]. После 4-летнего наблюдения безрецидивная выживаемость (уровень ПСА $< 1,0$ нг/мл) в группе пациентов, получивших дозу облучения D90 > 140 Гр, была существенно выше, чем в группе пациентов с дозой облучения < 140 Гр (92 и 68% соответственно). Применение неадьювантной и адьювантной ААТ не повышает эффективность низкодозной брахиотерапии [31].

У некоторых пациентов после введения имплантата имели место значимые урологические осложнения, такие как задержка мочеиспускания (1,5–22%), постимплантационная ТУР ПЖ (до 8,7%), недержание мочи (0–19%).

Результаты небольшого рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что профилактическое применение тамсулозина не приводит к снижению риска развития острой задержки мочеиспускания, но снижает общее количество урологических осложнений [41]. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение дальнейших исследований с участием большего числа пациентов. До 20% больных, перенесших брахиотерапию, могут иметь стойкие нарушения мочеиспускания при наличии выраженных симптомов до проведения лечения. Предшествующая ТУР ПЖ, выполненная в связи с ДГПЖ, увеличивает риск развития недержания мочи и нарушения мочеиспускания после брахиотерапии.

Лучевые проктиты II и III степени после выполнения брахиотерапии отмечаются у 5–21% пациентов. Эректильная дисфункция развивается у 40% больных в период от 3 до 5 лет после лечения. В ходе недавнего ретроспективного исследования, включающего 5621 пациента, которым выполнена низкодозная брахиотерапия [42], урологические осложнения, осложнения ЖКТ и эректильная дисфункция выявлены у 33,8; 21 и 16,7% пациентов соответственно, а инвазивные манипуляции выполнены соответственно 10,3, 0,8 и 4% пациентов.

При постоянной имплантации источника рекомендуется использовать йод-125, однако палладий-103 может применяться у пациентов с менее дифференцированными опухолями с коротким временем удвоения ПСА. Доза облучения зоны лечения при внедрении йода-125 составляет 160 Гр, тогда как при внедрении палладия-103 – 120 Гр. Эффективность брахиотерапии при РПЖ с суммой баллов по шкале Глиссона 7 баллов мало изучена, однако было показано, что при сумме баллов по Глиссону 4+3 данный метод не влияет на ход лечения [43].

Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования использование фиксированных зерен предпочтительнее по сравнению с отдельными зернами, так как их применение обеспечивает лучшее удерживание в ткани предстательной железы и меньшую миграцию, в связи с чем им следует отдавать предпочтение [44].

У пациентов с умеренно-дифференцированным и локализованным РПЖ группы высокого риска возможно применение брахиотерапии в сочетании с дистанционным облучением [45] или НГТ [46].

Оптимальная доза дополнительной ДЛТ не определена. По данным рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность брахиотерапии палладием-103 и ДЛТ в дозах 44 и 20 Гр, различий в биохимических результатах не выявлено.

Также можно применять технику временной высокодозной брахиотерапии с использованием источника иридия-192 и дистанционной методикой последовательного введения радиоактивного препарата с достижением суммарной дозы радиоактивности 12–20 Гр за 2 или 4 фракции в комбинации с ДЛТ в дозе 45 Гр [48]. По данным исследования, проведенного в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, дополнительную ДЛТ в до-

зах, превышающих указанные, можно эффективно и безопасно применять при помощи технологии модуляции интенсивности [49].

Недавние исследования свидетельствуют о равноценном эффекте в отношении ВБР по сравнению с высокодозной ДЛТ [50].

В ретроспективном анализе серии случаев в современной практике [51, 52] показатели биохимической безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ низкого, умеренного и высокого риска составили соответственно 85,8; 80,3 и 67,8% при медиане наблюдения 9,43 года.

Такие критерии оценки качества жизни, как диарея и бессонница, существенно не различаются при проведении высокодозной ДЛТ и высокодозной брахитерапии [53]. Тем не менее частота эректильной дисфункции существенно выше при проведении высокодозной брахитерапии (86% против 34%). Недавно опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность ДЛТ как монотерапии и ДЛТ в комбинации с высокодозной брахитерапией [54]. В исследовании принимали участие 220 пациентов с локализованным РПЖ, которых рандомизировали в группу ДЛТ в дозе 55 Гр за 20 фракций или ДЛТ в дозе 35,75 Гр за 13 фракций с последующей брахитерапией в дозе 17 Гр за 2 фракции на протяжении 24 ч. Значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости отмечены в группе комбинированного лечения ($p=0,03$).

Показатели отсроченной токсичности существенно не различались. За первые 12 нед наблюдения качество жизни пациентов было значительно выше в группе комбинированного лечения на основании опросника FАСТ-Р (Функциональная оценка результатов лечения РПЖ). Однако в группе монотерапии ДЛТ отмечались необычно высокие показатели раннего рецидивирования даже после 2 лет, что возможно объясняется нетрадиционным фракционированием [54]. В настоящее время существует необходимость проведения сравнительного исследования по оценке эффективности комбинации высокодозной ДЛТ и ГТ, с одной стороны, и данной комбинации с последующей высокодозной брахитерапией, с другой, у пациентов с РПЖ группы умеренного и высокого риска.

При РПЖ стадии T1–2 N0 M0 показатели 5-летней ВБР являются идентичными при проведении брахитерапии с постоянным имплантатом, высокодозной (>72 Гр) ДЛТ, комбинации ДЛТ и брахитерапии, а также при выполнении РПЭ. Эти данные получены в ходе исследования, включавшего в последовательном порядке 2991 больного локализованным РПЖ стадии T1–2, которые проходили лечение в 1990–1998 гг. в Клинике Кливленда, США, и Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, с минимальным сроком наблюдения 1 год [50].

10.6. Отсроченная токсичность

Все пациенты должны быть обязательно проинформированы о возможных отсроченных побочных эффектах облучения для ЖКТ, МПС и эректильной функции. В рандомизированном исследовании EORTC 22863 (1987–1995 гг.) [55], в котором у 90% пациентов был диагностирована РПЖ стадии T3–4, изучали отсроченную токсичность при применении дозы 70 Гр. Оценить отдаленные побочные эффекты облучения на основании усовершенствованной шкалы RTOG удалось у 377 (91%) из 415 пациентов, включенных в исследование. У 86 (22,8%) пациентов отмечены отсроченные осложнения \geq II степени со стороны ЖКТ и МПС, а также отечность ног. Из данных осложнений у 72 пациентов отмечена II (умеренная) степень токсичности, у 10 – III (тяжелая) степень токсичности и 4 пациента умерли от IV (фатальной) степени токсичности. Несмотря на 4 (1%) летальных случая по причине развития отсроченных осложнений, в целом отсроченная токсичность была умеренной с учетом того, что было отмечено < 5% отсроченных осложнений III–IV степени (табл. 17). Представленные данные могут быть использованы в качестве основы для сравнения различных видов ЛТ, таких как 3D-КМЛ и ЛТМИ.

Таблица 17. Частота развития отсроченных осложнений согласно классификации RTOG (на основании исследования EORTC 22863)

Осложнения	II степень		III степень		IV степень		Все значимые степени осложнения	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Цистит	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Гематурия	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Стриктура уретры	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Недержание мочи	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Общий показатель осложнений МПС	47	12,4	9	2,3	4**	1**	60	15,9
Проктит	31	8,2	0		0	0	31	8,2
Хроническая диарея	14	3,7	0		0	0	14	3,7
Тонкокишечная непроходимость	1	0,2	1	0,2	0	0	2	0,5

Общий показатель осложнений ЖКТ	36	9,5	1	0,2	0	0	37	9,8
Отечность ног	6	1,5	0	0	0	0	6	1,5
Общий показатель осложнений*	72	19,0	10	2,7	4	1	86	22,8

* Общий показатель осложнений включает осложнения со стороны МПС и ЖКТ, а также отечность ног. Поскольку у многих пациентов отмечен более чем 1 вид осложнений, общий показатель не является простой суммой показателей отдельных осложнений.

** Два пациента с IV степенью осложнений были подвергнуты облучению кобальтом-60.

Примечание. Других серьезных осложнений (\geq II степени) у пациентов, получавших облучение кобальтом-60 ($n=15$), не отмечено, за исключением данных 2 случаев с IV степенью и еще 1 случая со II степенью осложнений со стороны ЖКТ.

Как показал ретроспективный опрос пациентов, ЛТ значительно реже вызывает нарушение эректильной функции, чем хирургическое вмешательство [2]. По результатам недавно проведенного метаанализа, вероятность сохранения эректильной функции через 1 год составляет 0,76 после брахитерапии, 0,60 после брахитерапии в комбинации с ДЛТ, 0,55 после ДЛТ, 0,34 после нервосберегающей РПЭ и 0,25 после стандартной РПЭ.

При включении в анализ только исследований с периодом наблюдения > 2 лет (т.е. без брахитерапии) вероятность сохранения половой функции составила 0,6; 0,52; 0,25 и 0,25 соответственно, с большей разницей между лучевыми и хирургическими методами [56].

Недавние исследования показали значительное увеличение риска развития вторичных опухолей прямой кишки и мочевого пузыря после проведения ДЛТ [57, 58]. Ретроспективный анализ 30 552 пациентов, прошедших курс ДЛТ, и 55 263 пациентов после РПЭ установил, что риск выявления рака прямой кишки в группе ДЛТ в 1,7 раза выше, чем в группе хирургического лечения [57]. Другой анализ [58] показал, что риск развития рака мочевого пузыря после ДЛТ возрастает в 2,34 раза по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин. При этом повторный анализ реестра SEER, включавший 100 тыс. пациентов, продемонстрировал риск развития злокачественных опухолей после облучения на уровне 0,16% (т.е. 160 случаев на 100 тыс. пациентов) [59].

Соответствующие данные об отсроченной токсичности предоставлены и в исследовании, проведенном Мемориальным онкологическим центром Слоуна-Кеттеринга, включавшем 1571 пациента с РПЖ стадии T1–T3, получавших 3D-КМЛ или ЛТМИ в дозах 66–81 Гр; медиана наблюдения составила 10 лет [59]. Отсроченные осложнения со стороны МПС и ЖКТ наблюдались в большинстве случаев с соответствующими острыми осложнениями. Общая выраженность побочных реакций \geq II степени по классификации NCIC-CTC со стороны ЖКТ составила 5% при использовании ЛТМИ и 13% при проведении облучения при 3D-КМЛ. Частота токсических проявлений \geq II степени со стороны МПС составила 20% при дозе 81 Гр и только 12% при терапии более низкими дозами. Общая частота осложнений III степени со стороны ЖКТ не превышала 1%, а со стороны МПС – 3%. Таким образом, использование ЛТМИ способствует снижению вероятности развития отсроченных осложнений со стороны ЖКТ, в то время как повышение дозы облучения приводит к росту осложнений со стороны МПС [60].

10.7. Ранняя послеоперационная ДЛТ у больных РПЖ патоморфологической стадии T3 N0 M0

Экстракапсулярное распространение (pT3) связано с высоким риском возникновения местного рецидива, частота которого может достигать 30% [61]. При многофакторном анализе прогностическими факторами биохимического рецидива являются:

- уровень ПСА ($p=0,005$);
- сумма баллов по Глиссону по результатам послеоперационного патоморфологического исследования ($p=0,002$);
- положительный хирургический край ($p < 0,001$) [62].

Роль ранней послеоперационной ДЛТ была изучена в 3 проспективных рандомизированных исследованиях.

В ходе исследования EORTC 22911, включавшего 1005 больных, сравнивали эффективность ранней послеоперационной ДЛТ в дозе 60 Гр и отсроченной до появления местного рецидива ДЛТ в дозе 70 Гр у пациентов с РПЖ стадии pT3 pN0 с факторами риска R1 и pT2R1, перенесших ретролобковую РПЭ. Исследование показало, что ранняя послеоперационная ДЛТ хорошо переносится пациентами, при этом риск развития осложнений III–IV степени составил менее 3,5% [63] без существенных различий частоты развития недержания мочи и стриктур анастомоза [64]. По результатам исследования, ранняя ДЛТ после РПЭ значительно улучшает показатели 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов (72,2% против 58,1%; $p < 0,0001$) [65]. После центрального пересмотра патоморфологического материала наибольшая эффективность (30%) наблюдалась у пациентов с положительным хирургическим краем (R1), однако улучшение показателей на 10% отмечалось также через 5 лет у пациентов с РПЖ стадии pT3, отрицательным хирургическим краем и другими факторами риска [66, 67].

Тем не менее исследование EORTC пока не продемонстрировало увеличения показателей опухолеспецифической и безметастатической выживаемости у таких пациентов. Ранняя ДЛТ наиболее показана пациентам с многоочаговым положительным хирургическим краем и с суммой баллов по Глиссону > 7 . Исследование ARO 96-02, в которое были включены 385 пациентов, подтвердило результаты, полученные в исследовании EORTC. При медиане наблюдения 54 мес ВБР в группе ранней и отсроченной ДЛТ составила 72 и 54% соответственно ($p=0,0015$). Однако наибольший интерес представляет то, что в отличие от других исследований пациенты были рандомизированы после достижения неопределяемого уровня ПСА после РПЭ ($< 0,1$ нг/мл) и включены были только пациенты с РПЖ стадии рТ3. Эти данные свидетельствуют о том, что адъювантная лучевая терапия приносит положительные результаты даже при неопределяемом уровне ПСА после РПЭ и дополнительных факторах риска [67].

При этом рандомизированное исследование SWOG 8794, включавшее 425 пациентов с РПЖ стадии рТ3 с медианой наблюдения более 12 лет, продемонстрировало, что адъювантная ДЛТ значительно увеличивает безметастатическую выживаемость: показатели 10-летней безметастатической выживаемости составили 71% в группе ранней ДЛТ и 61% в группе отсроченной ДЛТ (медиана увеличения выживаемости: 1,8 года, $p=0,016$), а 10-летняя ОВ составила 74 и 66% соответственно (медиана увеличения выживаемости: 1,9 года, $p=0,023$) [67, 68].

Таким образом, пациентам с РПЖ патоморфологической стадии рТ3 рN0 с высоким риском местного рецидива после РПЭ вследствие наличия положительного хирургического края (наибольшая эффективность), экстракапсулярной инвазии и/или ИСП, у которых отмечен уровень ПСА $< 0,1$ нг/мл, при их информированном согласии возможно проведение 2 видов терапии:

- либо ранняя ЛТ зоны операции [66] после восстановления функции мочеиспускания,
- либо наблюдение клинических и биологических показателей с последующей паллиативной ЛТ при уровне ПСА $> 0,5$ нг/мл [70, 71].

Своевременная спасительная ЛТ позволяет вылечить РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА после РПЭ. У более 60% пациентов, получивших лечение до повышения уровня ПСА $> 0,5$ нг/мл, уровень ПСА может снизиться до минимальных значений, достигнутых в процессе терапии [70, 71], при этом через 5 лет показатель безрецидивной выживаемости составляет примерно 80% [71]. Ретроспективный анализ, включивший 635 пациентов, которым провели РПЭ в 1982–2004 гг. с последующим наблюдением до декабря 2007 г., не проходивших спасительную терапию при выявлении биохимического и/или местного рецидива (397), либо проходивших только ДЛТ (160) на протяжении первых 2 лет с момента выявления рецидива, установил, что спасительная ДЛТ увеличивала ОСВ пациентов в 3 раза ($p<0,001$). Спасительная ЛТ также оказалась эффективной для пациентов с коротким временем удвоения ПСА [72].

Эти 2 подхода наряду с оценкой эффективности неоадъювантной ГТ изучаются в проводящемся в настоящее время рандомизированном исследовании UK MRC RADICALS. Также изучается эффективность кратковременной ГТ в комбинации с ЛТ в рандомизированном исследовании EORTC 22043.

10.8. Местно-распространенный РПЖ: Т3–4 N0, M0

Заболеваемость местно-распространенным РПЖ снижается в связи с проведением индивидуального и массового скрининга. ЛТ тазовых лимфатических узлов является возможным вариантом лечения для пациентов с РПЖ стадии N0, однако применение изолированной ЛТ является неэффективным [73, 74]. В связи с гормональной чувствительностью РПЖ [75] наружное облучение используют в сочетании с ААТ с целью:

- снижения риска отдаленного метастазирования путем воздействия на потенциально существующие микрометастазы;
 - снижения риска неполного уничтожения метастазов и/или развития местного рецидива как источника вторичного метастазирования [74] с помощью вызванного облучением апоптоза [76, 77].
- Многочисленные рандомизированные исследования подтвердили необходимость длительного курса терапии.

10.8.1. Неоадъювантная и сопутствующая ГТ

Исследование RTOG 86-10 включало 471 пациента с обширной (5 x 5 см) опухолью стадии Т2–4N0–X M0. ААТ проводилась за 2 мес до начала ДЛТ и продолжалась во время проведения облучения, а в контрольной группе – в случае выявления рецидива. РПЖ стадии Т2 был диагностирован у 32% пациентов, Т3–4 – у 70%, N0 – у 91% пациентов.

В качестве ГТ назначали перорально эулексин в дозе 250 мг 3 раза в сутки и подкожные инъекции гозерелина ацетата (Золадекс) 3,6 мг 1 раз в 4 нед. Доза облучения области малого таза составляла 45 Гр, области предстательной железы – 20–25 Гр. 10-летняя ОВ составила 43% в группе комбинированного лечения ААТ и наружного облучения, тогда как в группе только ДЛТ – 34%, однако эти различия не были статистически значимыми ($p=0,12$). Применение ААТ показало снижение показателя 10-летней опухолеспецифической смертности (23% против 36%, $p=0,01$), улучшение безрецидивной выживаемости

сти (11% против 3%, $p < 0,0001$) и уменьшение показателя биохимического рецидива (65% против 80%, $p < 0,0001$), хотя не привело к статистически значимому снижению риска смерти от сердечных заболеваний [78].

10.8.2. Сопутствующая и длительная адъювантная ГТ

В ходе исследования EORTC 22863, включавшего 415 пациентов с РПЖ стадии T1–2 (степень III по классификации ВОЗ) и T3–4N0M0 любой степени, сравнивали эффективность ДЛТ в комбинации с ГТ и изолированной ДЛТ. Во 2-й группе ГТ назначали в случае возникновения рецидива. РПЖ стадии T3 был диагностирован у 82% больных, T4 – у 10% и N0 – у 89%.

В качестве ГТ назначали перорально ципротерона ацетат (ЦПА) 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 1 мес с началом курса за 1 нед до ДЛТ, а также подкожные инъекции гозерелина ацетата (Золадекс) 3,6 мг 1 раз в 4 нед на протяжении 3 лет, начиная с первого дня ДЛТ. Доза облучения области малого таза составляла 50 Гр, области предстательной железы – 20 Гр. При медиане наблюдения 66 мес выживаемость в группе комбинированного лечения была значительно выше, чем в группе изолированной ДЛТ (78% против 62%, $p = 0,001$) [79]. При медиане наблюдения 9,1 года 10-летняя ОВ оставалась значительно выше – 58,1% против 39,8% ($p < 0,0001$), так же как и выживаемость без клинического прогрессирования – 47,7% против 22,7% ($p < 0,0001$). 10-летняя кумулятивная смертность от РПЖ составила 11,1 и 31% ($p < 0,0001$), а кумулятивная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – 11,1 и 8,2% ($p = 0,75$) соответственно [80].

10.8.3. Длительная адъювантная ГТ

Исследование RTOG 85-31 включило 977 пациентов с РПЖ стадии T3–4N0–1M0 и стадии pT3 после РПЭ. ААТ назначали на последней неделе курса ДЛТ и продолжали до прогрессирования заболевания (1-я группа) или начинали при возникновении рецидива (2-я группа). 15% пациентов в 1-й группе и 29% пациентов во 2-й группе была выполнена РПЭ, при этом стадия pN+ была диагностирована у 14% пациентов в 1-й группе и у 26% пациентов во 2-й группе.

В качестве ГТ назначали подкожные инъекции гозерелина ацетата (Золадекс) 3,6 мг 1 раз в 4 нед. Доза облучения области малого таза составляла 45 Гр, области предстательной железы – 20–25 Гр. Пациентом с РПЖ стадии pT3 облучение проводили в дозе 60–65 Гр. При медиане наблюдения 7,6 года 10-летняя ОВ была значительно выше в группе комбинированного лечения, чем в группе отсроченной терапии (49% против 39%, $p = 0,002$) [81]. В настоящее время ожидаются результаты долгосрочного исследования PR3/PR07, проводимого совместно Канадским национальным институтом онкологии и Советом медицинских исследований, которое включало пациентов с РПЖ стадии cT3–4 N0 M0. В этом исследовании сравнивается эффективность ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) (гозерелина ацетат 3,6 мг подкожно каждые 4 нед + флутамид 750 мг/сут) в качестве самостоятельной терапии и в комбинации с ДЛТ в дозах 65–69 Гр [82, 83].

В ходе рандомизированного исследования SPCG-7/SFUO-3 [84] сравнивали эффективность изолированной ГТ (3-месячный курс МАБ с последующей монотерапией флутамидом – 439 пациентов) и комбинации данного режима ГТ с ДЛТ (436 пациентов). При медиане наблюдения 7,6 года 10-летняя кумулятивная смертность от РПЖ составила 23,9% в группе изолированной ГТ и 11,9% – в группе комбинированного лечения (95% доверительный интервал – ДИ: 4,9–19,1), а 10-летняя кумулятивная общая смертность – 39,4 и 29,6% соответственно (95% ДИ: 0,8–18%).

10.8.4. Неадъювантная сопутствующая и длительная ГТ

Исследование RTOG 92-02, которое завершилось в 1995 г. и включило 1554 пациента, посвящено сравнению эффективности лечения в группе длительной ААТ (до, во время ДЛТ и на протяжении 2 лет после нее) и в группе кратковременной ААТ (2 мес до и во время ДЛТ). 1-я группа продемонстрировала статистически значимое улучшение показателей безрецидивной биохимической выживаемости, отдаленного метастазирования, местного лечения и безрецидивной выживаемости по сравнению со 2-й группой. При медиане наблюдения всех выживших пациентов 11,27 года, в группе длительной ААТ по сравнению с группой кратковременной ААТ были существенно более высокие показатели по всем критериям эффективности, за исключением 10-летней ОВ, которая составила 51,6 и 53,9% соответственно ($p = 0,36$). В подгруппе пациентов, которая не планировалась в начале исследования, с суммой баллов по Глисону 8–10, при длительной ААТ 10-летняя общая выживаемость была значительно выше, чем при кратковременной ААТ (45% против 32%, $p = 0,006$) [85].

10.8.5. Кратковременная и длительная адъювантная ГТ

В дополнение к исследованию EORTC 22863 было проведено равноценное исследование EORTC 22961, основной целью которого было установить, влияет ли длительность ГТ на выживаемость пациентов после проведения ДЛТ. Больных рандомизировали на 2 группы: в 1-й проводили ДЛТ (до 70 Гр) в сочетании с 6-месячным курсом ААТ (краткосрочная ААТ), а во 2-й группе дополнительно проводили курс аналогом ЛГРГ (гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон) на протяжении 2,5 года (длительная ААТ). В исследование

включали пациентов с РПЖ стадии T1c–2b N1–2, pN1–2 или T2c–4 N0–2 (по классификации UICC от 1992 г.) с уровнем ПСА < 150 нг/мл.

Сопоставимая выживаемость определялась как ОР смертности 1,35 при кратковременной ААТ по сравнению с длительной ААТ. В исследовании принимали участие 970 пациентов. При медиане наблюдения 5,2 года, 5-летняя ОВ составила 85,3% в группе длительной ААТ и 80,6% – в группе краткосрочной ААТ (ОР 1,43; 96,4% ДИ; 1,04–1,98). Таким образом, сопоставимая выживаемость при кратковременной ААТ не подтвердилась [86].

10.8.6. Увеличение дозы облучения в комбинации с ГТ

Как показал анализ, проведенный в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и включивший 296 пациентов, повышение дозы облучения может принести значительный положительный эффект для пациентов с обширным местно-распространенным РПЖ. В исследование было включено 130 пациентов с РПЖ стадии cT3a N0–X M0 и 166 пациентов РПЖ стадии cT3bN0–X M0. Было назначено облучение предстательной железы в дозах 66–86,4 Гр, 95 пациентам проводили ЛТМИ с повышением дозы до 81 Гр. Из включенных пациентов 189 (64%) получали ААТ на протяжении 3 мес до лучевой терапии, которую продолжали на протяжении всего периода ДЛТ у пациентов с высокодифференцированной опухолью. При медиане наблюдения 8 лет, 5- и 10-летняя ОВ составила в 1-й группе – 91 и 65%, а во 2-й группе – 95 и 83% соответственно [87].

10.9. РПЖ очень высокого риска: с/или pN1, M0

Пациентам с РПЖ с метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов с локализацией не выше, чем регионарные подвздошные лимфатических узлы, моложе 80 лет, с общим статусом по шкале ВОЗ 0–1 и отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний может быть назначена ДЛТ в комбинации с ранней длительной ГТ. Рандомизированное исследование III фазы RTOG 85-31 продемонстрировало, что при медиане наблюдения 6,5 года у 95 из 173 пациентов со стадией N+, получавших ДЛТ на область малого таза в комбинации с ранней длительной ГТ, показатели 5- и 9-летней безрецидивной выживаемости (ПСА < 1,5 нг/мл) были выше (54 и 10% соответственно), чем в группе изолированной ДЛТ с назначением ГТ при возникновении рецидива (33 и 4% соответственно; $p < 0,0001$). Многовариантный анализ показал, что комбинированная терапия статистически значимо влияет на улучшение показателей ОВ и ОСВ, отдаленного метастазирования и ВБР [88].

10.10. Краткие рекомендации по радикальной ЛТ

	УД
<ul style="list-style-type: none"> При локализованном РПЖ стадии T1c–T2c N0 M0 рекомендуется проведение 3D-КЛТ с ЛТМИ или без таковой пациентам, отказавшимся от хирургического лечения, даже при молодом возрасте пациента. Достаточно достоверно доказано, что эскалация дозы облучения приносит положительные результаты лечения пациентов с РПЖ групп низкого, умеренного и высокого риска 	1a
	При РПЖ высокого риска кратковременная ААТ перед и во время проведения ДЛТ приводит к увеличению ОВ, однако по результатам исследования EORTC 22961, 3-летний курс адьювантной ААТ является более эффективным
<ul style="list-style-type: none"> Трансперинеальная интерстициальная брахитерапия с постоянным имплантатом является возможным методом лечения у пациентов с РПЖ стадии cT1–2a, суммой баллов по Глиссону < 7 (или 3+4), уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл, объемом предстательной железы ≤ 50 см³, отсутствием ТУР ПЖ в анамнезе и хорошим качеством жизни по шкале IPSS 	2b
<ul style="list-style-type: none"> Ранняя адьювантная ЛТ у пациентов после хирургического лечения с местно-распространенным РПЖ (pT3 N0 M0) улучшает биохимическую и клиническую безрецидивную выживаемость, с наибольшей эффективностью при положительном хирургическом крае (R1) 	1d
	Альтернативным методом лечения является отсроченная спасительная ДЛТ в случае биохимического рецидива, которую необходимо начать до того момента, как уровень ПСА превысит 0,5 нг/мл
<ul style="list-style-type: none"> При местно-распространенном РПЖ стадии T3–4 N0 M0 сопутствующая и адьювантная ГТ общей продолжительностью 3 года при проведении ДЛТ улучшает показатели ОВ у пациентов с общим статусом по шкале ВОЗ 0–2 	1a
	Кратковременная ААТ до и во время проведения ДЛТ может повысить ОВ у пациентов с РПЖ стадии T2c–T3 N0–x и суммой баллов по Глиссону 2–6
<ul style="list-style-type: none"> При РПЖ с очень высоким риском (с-pN1 M0 с отсутствием серьезной сопутствующей патологии) комбинация ДЛТ на область таза с ранней длительной адьювантной ГТ способствует улучшению показателей ОВ и ОСВ, метастазирования и ВБР 	2b

УД – уровень доказательности.

10.11. Литература

1. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr 1988;(7):3–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539>
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996 Aug;14(8):2258–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>
4. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Feb;61(2):415–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667961>
5. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkshall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jan;70(1):67–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
6. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Sep;294(10):1233–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
7. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Aug;74(5):1405–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>
8. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994 Oct;21(5):580–97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7939749>
9. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleschner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jun;41(3):491–500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635694>
10. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, Bonfrer JMG, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006 May;24(13):1990–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>
11. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Nov;60(4):1056–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>
12. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan;299(3):289–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007 Jun;8(6):475–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
14. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2516–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
15. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the

- metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
16. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988 Dec;15(6):1307–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656>
 17. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:133 (abstract 36).
 18. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard JM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007 Dec;25(34):5366–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
 19. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 May;277(18):1445–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>
 20. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jan;28(1):33–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775>
 21. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006 Oct;176(4 PT 1):1415–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>
 22. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71(2):330–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164858>
 23. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006 Feb;78(2):119–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622>
 24. Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):171–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692975>
 25. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Oct;69(2):444–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513063>
 26. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(3):744–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904306>
 27. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006 Oct;81(1):57–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971008>
 28. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>
 29. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P; GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007 Apr;83(1):3–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>
 30. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983 Aug;130(2):283–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876274>
 31. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term

- results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):289–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877>
32. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001 Sep;51(1):31–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516848>
 33. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71(1):29–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293>
 34. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, Meier R, Spiegel JE, Malmgren JA. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004 Apr;22(14S):4567.
http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4567
 35. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn R, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005 May;173(5):1562–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>
 36. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005 Mar;173(3):803–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273>
 37. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb;67(2):327–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>
 38. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomelia L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan;67(1):39–47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551>
 39. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008 May;179(5 Suppl.):20–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>
 40. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):434–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816>
 41. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 May;62(1):164–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850917>
 42. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov;24(33):5298–304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114664>
 43. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Jul;60(1):98–103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100932>
 44. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, Arthurs S, Mueller A, Cavanagh W, Butler WB, Ford E, Sutlief SG. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007 Apr;6(2):129–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434106>
 45. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
 46. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb;52(2):444–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291>

47. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol* 2005 Jun;75(3):307–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086912>
48. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jan;52(1):81–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>
49. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, Yamada Y, Cohen GN, Shippy AM, Park JJ, Zaider M. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008 Jan–Mar;7(1):1–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299108>
50. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan;58(1):25–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
51. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1–T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan;67(1):57–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>
52. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007 Jan;177(1):123–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162020>
53. Vordermark D, Wulf J, Markert K, Baier K, Kolbi O, Bekmann G, Bratengeier K, Noe M, Schon G, Flentje M. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006;45(6):708–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938814>
54. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):114–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
55. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004 Jul;40(11):1674–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251156>
56. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov;54(4):1063–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
57. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4):819–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
58. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov;66(3):669–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>
59. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer—a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep;71(1):58–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>
60. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(4):1124–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
61. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988;(7):75–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050542>

62. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):1043–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169811>
63. Bolla M, van Poppel H, Van Cangh PJ et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl.2):S62 (abstract 103).
64. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998 Jan;159(1):164–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400462>
65. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scaillet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366(9485):572–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
66. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20;25(27):4178–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>
67. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun 20;27(18):2924–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
68. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Cany-Hagino E, Crawford ED, Miller G, Lucia MS, Forman J, Chin J. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31.
[http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2R&_user=10&_coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=78&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo\(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume\)&_cdi=5070&_sort=d&_docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=1978c19deba133909fb143c830f625f3](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2R&_user=10&_coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=78&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume)&_cdi=5070&_sort=d&_docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=1978c19deba133909fb143c830f625f3)
69. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar;181(3):956–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
70. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May;25:2035–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
71. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Mar;73(4):1009–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
72. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancerspecific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
73. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;(7):47–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173503>
74. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
75. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Jul;168(1):9–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050481>
76. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing

- studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul;38(5):1067–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276373>
77. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul;38(5):1071–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276374>
 78. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich A. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
 79. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
 80. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, Warde W, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Piérart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1 Suppl 1):30–1.
[http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2P&_user=10&_coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=77&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo\(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume\)&_cdi=5070&_sort=d&_docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4210c0390817dc3768d6bd16561e7d68](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2P&_user=10&_coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=77&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume)&_cdi=5070&_sort=d&_docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4210c0390817dc3768d6bd16561e7d68)
 81. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, Krisch RE, Wolkov H, Movsas B, Hug E, Asbell S, Grignon D. Phase trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. *Proc Am Society Clin Oncol* 2003;22: abstract #1530.
http://pediatrica.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=101094
 82. Warde P, Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0, M0 adenocarcinoma of the prostate. National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group, 1995.
<https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202002/Intergroup/NCIC/PR3-2001.pdf>
 83. Mason M, Warde P, Sydes M, Cowan R, James N, Kirkbride P, Langley R, Latham J, Moynihan C, Anderson J, Millet J, Nutall J, Moffat L, Parulekar W, Parmar M; The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3/; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 Jun;17(4):217–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997913>
 84. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JÅ, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study, the Swedish Association for Urological Oncology. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008 Jan;373(9660):301–8.
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61815-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61815-2/abstract)
 85. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008 May 20;26(15):2497–504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>
 86. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun;360(24):2516–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
 87. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long term outcome following three-dimensional conformal/intensity modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1172–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222596>

88. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):800–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>

11. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РПЖ

11.1. Введение

Помимо РПЭ, ДЛТ и брахитерапии, в настоящее время в качестве альтернативных методов лечения локализованного РПЖ появились криохирургическая деструкция предстательной железы (КХД ПЖ) (cryosurgical ablation of the prostate – CSAP) и использование высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (ВИСУЗ) (high-intensity focused ultrasound – HIFU) [1–4].

В то время как ВИСУЗ до настоящего времени считается экспериментальной методикой, КХД ПЖ признана одним из альтернативных методов лечения на основании рекомендаций Американской урологической ассоциации. Оба метода разрабатывались как малоинвазивные процедуры, которые потенциально не уступают по эффективности традиционным хирургическим и нехирургическим методам, однако имеют меньше побочных эффектов.

11.2. Криохирургическая деструкция предстательной железы (КХД ПЖ)

В основе КХД лежит использование низких температур, приводящих к гибели клеток за счет:

- дегидратации клеток, приводящей к денатурации белков;
- непосредственного разрушительного воздействия кристаллов льда на клеточные мембраны;
- сосудистых стазов и микротромбов, приводящим к нарушению микроциркуляции с последующей ишемией тканей;
- апоптоза [1–4].

Замораживание тканей предстательной железы осуществляется за счет введения в нее 12–15 термодатчиков 17 G под контролем ТРУЗИ, введения термосенсоров в область наружного сфинктера уретры и шейки мочевого пузыря, а также установки специального катетера для подогревания уретры. Под контролем ТРУЗИ проводят 2 цикла заморозки-оттаивания, приводящих к достижению температуры -40°C в центре железы и в зоне НСП.

11.2.1. Показания к проведению КХД ПЖ

КХД ПЖ наиболее показан пациентам с локализованным РПЖ и пациентам с диагностированным минимальным распространением опухоли за пределы предстательной железы [1–3]. Объем последней не должен превышать 40 см^3 . Пациентам с объемом железы $> 40\text{ см}^3$ целесообразно провести ГТ с целью уменьшения объема железы, чтобы избежать технических трудностей при введении кризондов под лонную дугу. Уровень ПСА должен быть $< 20\text{ нг/мл}$, а сумма баллов по Глиссону < 7 . Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет необходимо сообщить о том, что до настоящего времени практически отсутствуют данные об отдаленных результатах лечения через 10 и 15 лет.

11.2.2. Результаты криохирургии при лечении РПЖ

Сравнивая результаты различных методик, необходимо принять во внимание тот факт, что, по данным анализа серии случаев в современной практике с клинически локализованным РПЖ, перенесших РПЭ, риск смерти от РПЖ в течение 10 лет после операции является незначительным (2,4%) [5]. Терапевтические результаты КХД ПЖ улучшаются с внедрением новых методик, таких как газопроводные термодатчики и чреспростатное введение термодатчиков, которые используются в технике КХД ПЖ 3-го поколения [6–11].

Объективно оценить показатели безрецидивной выживаемости не всегда легко, поскольку одни организации используют в качестве показателя эффективности терапии снижение уровня ПСА $< 0,1\text{ нг/мл}$, а другие – критерии Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) с 3 последовательными повышением уровня ПСА.

Относительно методики КХД ПЖ второго поколения, если в качестве эффективности терапии использовать критерий минимального значения ПСА $< 0,5\text{ нг/мл}$, достигнутого в процессе терапии, показатели 5-летней ВБР составляют 60 и 36% у пациентов с РПЖ групп низкого и высокого риска соответственно [6, 7].

Long и соавт. [6] провели ретроспективный обобщенный многоцентровой анализ эффективности КХД ПЖ у 975 пациентов, распределенных на 3 группы риска. При использовании порогового значения уровня ПСА $< 1\text{ нг/мл}$ и $< 0,5\text{ нг/мл}$ при медиане наблюдения 24 мес, 5-летняя ВБР составила:

- 76 и 60 % соответственно у пациентов с РПЖ группы низкого риска;
- 71 и 45% соответственно у пациентов с РПЖ группы умеренного риска;
- 61 и 36% соответственно у пациентов с РПЖ группы высокого риска.

Тем не менее, как показал недавний метаанализ, включавший 566 публикаций, посвященных КХД ПЖ, до настоящего времени не проводились контролируемые исследования, нет данных в отношении выживаемости и не определены достоверные биохимические индикаторы эффективности лечения [12].

По результатам исследований, показатели безрецидивной выживаемости после КХД ПЖ составляют 36–92% (прогнозируемые данные от 1 года до 7 лет) в зависимости от группы риска и принимаемых критериев рецидивирования. Отрицательный результат при биопсии отмечен у 72–87% больных, однако результаты биопсии после применения методик КХД ПЖ 3-го поколения не представлены.

В отношении криохирургии 3-го поколения, период клинического наблюдения непродолжителен: только у 110 (63%) из 176 пациентов период наблюдения по показателям ПСА составляет 12 мес [6–11]. У 80 (73%) из этих пациентов надир ПСА составлял < 0,4 нг/мл, а у 42 (76%) из 65 пациентов с низким риском в настоящее время отсутствуют признаки прогрессирования заболевания (при использовании порогового значения ПСА 0,4 нг/мл).

Результаты более длительного наблюдения представлены в работе Bahn и соавт. [9], в которой проанализированы терапевтические результаты КХД ПЖ, выполненной 590 пациентам в связи с клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ. При пороговом значении ПСА < 0,5 нг/мл показатели 7-летней ВБР составили 61, 68 и 61% в группах низкого, умеренного и высокого риска, соответственно.

Недавно предложенный метод нервосберегающей криохирургии [13] следует пока рассматривать как экспериментальный. Нервосберегающая КХД ПЖ была проведена 9 пациентам с патоморфологически верифицированным односторонним РПЖ, при этом проводили КХД пораженной доли железы без воздействия на непораженную долю.

11.2.3. Осложнения КХД ПЖ при первичном лечении РПЖ

Эректильная дисфункция отмечена у 80% пациентов после проведенной КХД ПЖ и является наиболее частым осложнением применения данного метода независимо от поколения используемой аппаратуры. Осложнения, отмеченные при использовании методик КХД ПЖ 3-го поколения, включали отторжение некротических масс у 3% пациентов, недержание мочи у 4,4%, тазовые боли у 1,4% и задержку мочеиспускания у 2% пациентов [6–11]. Формирование свища являлось редким осложнением и не превышало 0,2%. У 5% пациентов потребовалось в дальнейшем выполнить ТУР ПЖ по причине инфравезикальной обструкции.

Качество жизни и половая функция после КХД ПЖ изучены в клиническом исследовании II фазы, включавшем 75 пациентов [14].

При оценке качества жизни с использованием опросника FACT-P установлено, что большинство опрошенных достигли дооперационных показателей через 12 мес после КХД ПЖ.

Кроме того, не отмечалось существенных различий в показателях качества жизни через 12 и через 36 мес после выполнения КХД ПЖ. 37% мужчин были способны к половому контакту через 3 года после операции.

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании 244 пациента с впервые диагностированным локализованным РПЖ рандомизированно распределили в группу ДЛТ и группу КХД ПЖ [15]. Через 3 года наблюдения показатели половой функции были значительно лучше в группе ДЛТ.

11.2.4. Краткие рекомендации по КХД ПЖ

- КХД ПЖ может быть назначена пациентам с РПЖ группы низкого риска (уровень ПСА < 10 нг/мл, клиническая стадия ≤ T2a, сумма баллов по Глиссону ≤ 6) или умеренного риска (уровень ПСА > 10 нг/мл, или сумма баллов по Глиссону ≥ 7, или клиническая стадия ≥ 2b).
- Объем предстательной железы при проведении КХД ПЖ не должен превышать 40 см³.
- Данные об отдаленных результатах КХД ПЖ отсутствуют, а 5-летняя ВБР после КХД ПЖ значительно ниже, чем после РПЭ у пациентов с РПЖ группы низкого риска. Всех пациентов необходимо об этом проинформировать.

11.3. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (ВИСУЗ)

В основе ВИСУЗ лежит воздействие ультразвуковых волн на ткань предстательной железы, приводящее к повреждению клеток за счет термического и механического эффекта, а также эффекта кавитации [16]. Основной целью метода является деструкция опухолевых клеток посредством достижения коагуляционного некроза в зоне воздействия при помощи нагревания тканей до температур, превышающих 65°C. ВИСУЗ проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении. Операция является длительной, так как в течение 1 ч подвергается воздействию примерно 10 г ткани ПЖ.

В недавнем обзоре были проанализированы около 150 работ, посвященных изучению онкологических и функциональных результатов ВИСУЗ [12]. Однако обзор не выявил данных контролируемых исследований и результатов выживаемости. Также в отношении ВИСУЗ не определены достоверные биохимические индикаторы эффективности лечения.

11.3.1. Результаты ВИСУЗ при лечении РПЖ

Как и после выполнения КХД ПЖ, онкологическую эффективность ВИСУЗ трудно оценить в связи с тем, что различные исследователи используют для этого разные пороговые значения ПСА, а также в связи с отсутствием международного общепринятого мнения об объективных критериях оценки результатов лечения. Данных о результатах ВИСУЗ недостаточно, так как сегодня в публикациях доступна информация о менее 1000 случаев РПЖ.

Согласно результатам вышеупомянутого обзора [12] показатели безрецидивной выживаемости, определяемые по уровню ПСА с данными биопсии или без них, составили 63–87% (прогнозируемые данные от 3 до 5 лет), однако медиана наблюдения составляла всего 12–24 мес.

В ходе одного из крупнейших одноцентровых исследований анализировались результаты лечения 227 пациентов с клинически локализованным РПЖ с использованием ВИСУЗ при медиане наблюдения 27 (12–121) мес [17]. Прогнозируемая 5-летняя ВБР составила 66%, или только 57%, если у пациентов был достигнут предоперационный уровень ПСА от 4 до 10 нг/мл. Частота таких осложнений, как недержание мочи и стриктура шейки мочевого пузыря, с течением времени снижается от 28 до 9% и от 31 до 6% соответственно. В другом исследовании [18] было отмечено существенное снижение уровня ПСА по сравнению с дооперационным – с 12 до 2,4 нг/мл. Однако у 50% из 14 больных обнаружены клетки опухоли при биопсии железы во время последующего наблюдения. В другом исследовании [19] снижение уровня ПСА < 4 нг/мл и отрицательный результат биопсии из 6 точек отмечены у 56% пациентов.

Подводя итоги европейского многоцентрового исследования, включавшего 559 пациентов с РПЖ группы низкого и умеренного риска, Thüroff и соавт. [19] сообщили об отрицательном результате биопсии у 87,2% из 288 пациентов с периодом наблюдения не менее 6 мес. После 6 мес наблюдения надир ПСА был определен у 212 больных и составил 1,8 нг/мл. Тем не менее, как показывают некоторые исследования, уровень ПСА после лечения может достичь минимального значения через 12–18 мес после проведения терапии.

Вlana и соавт. оценили результаты ВИСУЗ у 146 пациентов со средним периодом наблюдения 22,5 мес [20]. Средний дооперационный уровень ПСА составил 7,6 нг/мл, в то время как средний уровень ПСА через 3 мес после терапии составил 0,07 нг/мл. Однако через 22 мес медиана уровня ПСА составила 0,15 нг/мл. У 93,4% из 137 больных, доступных для наблюдения, не обнаружено опухоли при биопсии зоны воздействия. Как показывают результаты исследований, надир ПСА коррелирует с частотой возникновения рецидива ($p < 0,001$). Так, частота возникновения рецидива при надире ПСА 0,0–0,2 нг/мл отмечена лишь в 11% случаев по сравнению с 48% при надире ПСА 0,21–1,0 нг/мл и 46% при надире ПСА > 1,0 нг/мл. Недавно авторы провели обновленный анализ результатов исследования, включившего 163 больных клинически локализованным РПЖ. За средний период наблюдения 4,8±1,2 года безрецидивная выживаемость составила 66%, причем спасительная процедура ВИСУЗ была выполнена у 12% больных [22].

В другом исследовании ВИСУЗ проводили 517 пациентам с локализованным или местнораспространенным РПЖ [23].

Биохимический рецидив определялся как надир ПСА + 2 нг/мл в соответствии с рекомендациями Phoenix, данными в отношении ЛТ. После медианы наблюдения 24 мес ВБР составила 72% для всех пациентов. 5-летняя ВБР у пациентов с РПЖ стадии T1c, T2a, T2b, T2c и T3 составила 74, 79, 72, 24 и 33% соответственно ($p < 0,0001$). 5-летняя ВБР у пациентво с РПЖ стадии T1c, T2a, T2b, T2c и T3 составила 84, 64, 45, 24 и 33% соответственно ($p < 0,0001$). 7-летняя ВБР у пациентов, проходивших НГТ, составила 73% и 53% – у непроходивших такую терапию ($p < 0,0001$). Послеоперационная эректильная дисфункция наблюдалась у 33 (28%) из 114 пациентов, у которых не было нарушений половой функции до операции.

11.3.2. Осложнения ВИСУЗ

Задержка мочеиспускания является одним из наиболее частых осложнений ВИСУЗ, которая развивается практически у всех больных и требует наложения эпицистостомы на период от 12 до 35 дней [16–18]. Стрессовое недержание мочи I–II степени отмечается примерно у 12% больных. Часто возникает необходимость выполнения ТУР ПЖ и шейки мочевого пузыря по причине инфравезикальной обструкции, поэтому данную манипуляцию зачастую выполняют во время проведения ВИСУЗ.

Послеоперационные нарушения половой функции наблюдаются примерно у 55–70% больных.

11.4. Фокальная терапия РПЖ

На протяжении последних 2 десятилетий наблюдается тенденция к более раннему диагностированию РПЖ благодаря большей информированности общества и медицинских работников, в результате чего

чаще ведется наблюдение пациентов как с помощью официальных, так и неофициальных методик. Вследствие этого повысилась частота обнаружения небольших опухолей на более ранних стадиях, которые занимают только 5–10% объема предстательной железы, чаще всего с одноочаговым или односторонним поражением [24–26].

Большинство современных фокальных методов лечения используют абляционные методики: методы криохирургии, ВИСУЗ или фотодинамической терапии. В настоящее время 3 исследовательские группы предлагают не подвергать воздействию непораженные ткани предстательной железы в надежде сохранить мочеполовые функции и излечить онкологическое заболевание [27–29]. Хотя фокальная терапия пока не служит стандартным методом лечения локализованного РПЖ, она является наиболее перспективным подходом.

11.4.1. *Обследование пациентов*

Поскольку отмечается большой процент случайных и систематических погрешностей в результатах биопсии под контролем ТРУЗИ, эта процедура не является достаточно точной для определения показаний к фокальной терапии. Сегодня стандартным критерием для назначения фокальной терапии являются результаты трансперинеальной биопсии предстательной железы с 3-мерной визуализацией [30, 31]. При шаге 5 мм этот метод позволяет обнаружить или исключить наличие опухолевых очагов объемом 0,5 и 0,2 см³ с 90% точностью [32]. Таким образом, можно точно установить анатомическое расположение индексного узла, определяемого как биологически самый агрессивный очаг поражения.

11.4.2. *Показания к проведению фокальной терапии*

Основной целью лечения должно быть устранение обнаруживаемого и биологически агрессивного заболевания.

Однако, хотя фокальная терапия и является однократной процедурой, пациенты должны понимать, что в дальнейшем может понадобиться продолжение лечения.

Основываясь на публикациях, можно выделить следующие критерии включения в проводимые в настоящее время исследования фокальной терапии.

- Предпочтительно проведение биопсии под контролем 3-мерной визуализации. Тем не менее допускается проведение биопсии под контролем современной многофункциональной МРТ и ТРУЗИ в специализированных центрах.
- Низкий и умеренный риск прогрессирования. Клиническая стадия опухоли не должна быть \leq cT2a, а радиологическая стадия \leq cT2b.
- Пациентам с предыдущей операцией на предстательной железе следует давать рекомендации с осторожностью, поскольку функциональные и онкологические результаты фокальной терапии в таких случаях неизвестны. Пациентам, которые проходили ЛТ по поводу РПЖ, фокальная терапия не показана.
- Пациентам необходимо сообщать, что этот метод является экспериментальным и что может возникнуть необходимость в повторном прохождении лечения.

11.5. **Краткие рекомендации по экспериментальным методам лечения клинически локализованного РПЖ**

Рекомендации	СР
КХД ПЖ является альтернативным методом терапии локализованного РПЖ с низким и умеренным риском для пациентов, которым не показано хирургическое лечение, и пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет	С
Прочие методы малоинвазивной терапии, такие как ВИСУЗ, микроволновая или электрохирургия, до настоящего времени являются экспериментальными и требуют дальнейшего изучения. Для всех данных методов терапии требуется более длительное последующее наблюдение для объективной оценки их эффективности в лечении РПЖ	
Метод фокальной терапии РПЖ только начинает разрабатываться и не может быть рекомендован как альтернативный метод лечения вне рамок клинических исследований	С

СР – степень рекомендации.

11.6. **Литература**

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003 Sep-Oct;49(5):397–407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>
2. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004 Apr;93(6):710–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
3. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer.

- BJU Int 2004 Jan;93(1):14–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
4. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000 Jan;37(1):2–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777>
 5. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb;167(2Pt1):528–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
 6. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001 Mar;57(3):518–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248631>
 7. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PMA, Robinson JW, Rewcastle JC. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. *Urology* 2002 Oct;60(4):645–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385926>
 8. Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jayson MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Beldegrun AS. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. *J Urol* 2003 Oct;170(4Pt1):1126–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501706>
 9. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002 Aug;60(2 Suppl 1):3–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206842>
 10. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999 Aug;162(2):427–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411051>
 11. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000 Feb;85(3):281–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671882>
 12. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):927–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
 13. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal ‘nerve-sparing’ cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002 Jul;60(1):109–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100934>
 14. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002 Aug;60(2 Suppl 1):12–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206843>
 15. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, Trpkov K, Lau H, Scott C, Thomas B. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer* 2009 Oct;115(20):4695–704.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691092>
 16. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):667–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487>
 17. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007 Feb;51(2):381–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857310>
 18. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999 Jan;161(1):156–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389>
 19. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandschamps F, de la Rosette JJMCH, Gelet A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):673–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622488>
 20. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland W. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 Feb;63(2):297–300.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972475>
21. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006 Sep;98(3):537–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925749>
 22. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008 Dec;72(6):1329–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>
 23. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009 Nov;16(11):881–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>
 24. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009 Apr;6(4):205–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352395>
 25. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007 Sep;178(3Pt 2):S14–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644125>
 26. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Mouraviev V. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate* 2008 Sep;68(13):1380.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543281>
 27. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, Allen C, van der Meulen JH, Emberton M. Will focal therapy become standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Nov;4(11):632–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965641>
 28. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Ohori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenheim L; International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2260–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936815>
 29. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007 Jan;21(1):27–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313155>
 30. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009 Sep;10:27(26):4321–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652073>
 31. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008 Sep-Oct;26(5):506–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774464>
 32. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005 Nov;96(7):999–1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225516>

12. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

12.1. Введение

В 1941 г. Huggins и Hodges продемонстрировали эффективность хирургической кастрации и эстрогенной терапии при прогрессировании метастатического РПЖ. Они впервые установили чувствительность РПЖ к андрогенной депривации [1, 2].

После их основополагающих исследований ААТ стала основным методом лечения больных распространенным РПЖ. Тем не менее в последнее время наблюдается тенденция к использованию ГТ у более молодых мужчин с более ранней (неметастатической) стадией заболевания и с рецидивами заболевания после радикального лечения либо в качестве первичной монотерапии, либо в составе комбинированного лечения [3].

Несмотря на то, что ГТ эффективно устраняет симптомы заболевания у больных метастатическим РПЖ, до сих пор нет убедительных данных, подтверждающих возможность ГТ увеличить продолжительность жизни.

12.1.1. Основные механизмы, лежащие в основе ГТ у больных РПЖ

Рост, пролиферация и развитие клеток предстательной железы в значительной мере зависят от андрогенов. Тестостерон, хотя и не является опухолевым, играет существенную роль в регулировании механизма роста и развития опухолевых клеток [6]. Основным органом, продуцирующим андрогены у мужчин, являются яички, и только 5–10% андрогенов (андростендион, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат) синтезируются в надпочечниках.

Секреция тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Синтезируемый в клетках гипоталамуса ЛГРГ воздействует на клетки переднего отдела гипофиза, приводя к высвобождению лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. ЛГ стимулирует клетки Лейдига, расположенные в яичках, к секреции тестостерона. В клетках предстательной железы тестостерон под воздействием фермента 5- α -редуктазы метаболизируется в 5- α -дигидротестостерон (ДГТ), который по химическим свойствам в 10 раз сильнее его предшественника тестостерона. Циркулирующий в крови тестостерон конвертируется под воздействием ароматаз в эстрогены, которые совместно с циркулирующими андрогенами способствуют обратной регуляции секреции ЛГРГ гипоталамусом и секреции ЛГ – гипофизом.

Отсутствие андрогенного стимула клеток железы приводит к их апоптозу (запрограммированной гибели клеток). Таким образом, любую терапию, приводящую к андрогенной депривации, называют ААТ.

12.1.2. Различные виды ГТ

Андрогенной депривации можно достигнуть при помощи:

- снижения секреции андрогенов методом хирургической или медикаментозной кастрации, или
- блокирования воздействия циркулирующих андрогенов на андрогенные рецепторы предстательной железы, используя конкурентных антагонистов – антиандрогенов.

Кроме того, данные механизмы могут быть использованы в сочетании для достижения так называемой максимальной (комбинированной) андрогенной блокады (МАБ).

12.2. Терапия, приводящая к снижению концентрации тестостерона (кастрация)

12.2.1. Кастрационный уровень

Хирургическая кастрация до сих пор считается «золотым стандартом» при проведении ААТ и эталоном для оценки эффективности всех остальных методов. Удаление яичек, являющихся основным источником андрогенов, приводит к значительному уменьшению уровня тестостерона и вызывает гипогонадное состояние, хотя незначительный уровень тестостерона остается (называемый кастрационным уровнем). Стандартным кастрационным уровнем считается уровень < 50 нг/дл. Он был установлен более 40 лет назад, когда возможности лабораторных тест-систем были ограничены. Однако современные методы, использующие технологию хемилюминесценции, показали, что средняя концентрация тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [6]. Это побудило ряд авторов пересмотреть критерии определения кастрации и использовать более точный пороговый уровень < 20 нг/дл.

12.2.2. Билатеральная орхидэктомия

Билатеральная орхидэктомия, тотальная или субкапсулярная (с сохранением белочной оболочки и придатка яичка), – легко выполнимая хирургическая операция, которая проводится под местной анестезией и практически не имеет осложнений [7]. Это наиболее быстрый (менее 12 ч) способ достигнуть кастрационного уровня тестостерона.

Основным недостатком метода является негативный психологический эффект: некоторые мужчины считают ее оскорбительной и недопустимой. Кроме того, андрогенная депривация хирургическим способом необратима. В последнее время наблюдается уменьшение популярности билатеральной орхидэктомии, вероятно, в связи с увеличением процента РПЖ более ранней стадии и появлением равноэффективных методов фармакологической кастрации [8].

12.3. Эстрогены

Действие эстрогенов выражается в нескольких функциях:

- понижающая регуляция секреции ЛГРГ;
- инактивация андрогенов;
- прямое подавление функции клеток Лейдига;
- прямое цитотоксическое действие на эпителий предстательной железы (только в экспериментах *in vitro*) [9].

12.3.1. Диэтилstilбэстрол (ДЭС)

Диэтилstilбэстрол (ДЭС) – наиболее часто используемый эстроген. В ранних исследованиях, проведенных группой VACURG [10], изучалось пероральное применение ДЭС в дозе 5 мг/сут (поскольку эта доза

применялась при МАБ). Однако эта дозировка была сопряжена с высоким уровнем осложнений сердечно-сосудистой системы и смертности, что было связано с метаболизмом ДЭС в печени и образованием тромбогенных метаболитов. Поэтому были проведены исследования перорального применения ДЭС в более низких дозах – 3 и 1 мг [11]. Оба режима показали терапевтическую эффективность, сопоставимую с эффективностью орхидэктомии, тем не менее при терапии ДЭС в дозе 3 мг оставался высоким риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то, что частота развития осложнений при терапии ДЭС в дозе 1 мг/сут была значительно ниже, чем при назначении 5 мг/сут, риск осложнений был намного выше по сравнению с хирургической кастрацией. По этим причинам и в связи с появлением агонистов ЛГРГ и антиандрогенов до недавнего времени терапия эстрогенами использовалась крайне редко.

12.3.2. Возвращение интереса к эстрогенам

Возвращение интереса к эстрогенной терапии РПЖ объясняется 3 основными причинами.

- Использование агонистов ЛГРГ сопряжено с риском развития серьезных побочных эффектов и их длительное массовое применение является дорогостоящим, тогда как эстрогены эффективно снижают уровень тестостерона и не приводят к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и когнитивной функции [12] (уровень доказательности 3).
- В исследованиях II фазы показано, что у больных гормонорезистентным РПЖ (ГР РПЖ) производные эстрогена (ДЭС, ДЭС-дифосфат) могут способствовать снижению уровня ПСА в 86% случаев.
- Недавно открыт эстрогеновый рецептор- β (ER- β), который, как считается, играет важную роль в онкогенезе РПЖ.

12.3.3. Предотвращение развития осложнений сердечной системы при эстрогенной терапии

Для предотвращения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются основным побочным эффектом эстрогенной терапии, используются 2 основные стратегии:

- парентеральное применение, чтобы снизить количество образующихся в печени токсичных метаболитов;
- применение кардиопротекторов.

В ходе проспективного рандомизированного исследования Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5, включавшего более 900 больных метастатическим РПЖ, проведено сравнение парентерального эстрогена (полиэстрадиола фосфат) и МАБ (орхидэктомия или применение антагонистов ЛГРГ в комбинации с флутамидом). Исследование не показало существенных отличий опухолево-специфической (ОСВ) и ОВ в 2 группах, кроме того, у пациентов, получавших эстрогенное лечение, не отмечено повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее частота нелетальных осложнений сердечно-сосудистой системы (особенно ишемия миокарда и сердечно-сосудистая недостаточность) была значительно выше в группе эстрогенной терапии ([13], обновленные результаты см. [14]).

Кроме того, в недавно проведенных некрупных исследованиях II фазы, включавших больных распространенным и ГР РПЖ, также наблюдали развитие тромбоэмболических осложнений. Эти исследования оценили эффективность ДЭС (1 или 3 мг/сут) в комбинации с низкими дозами варфарина натрия (1 мг/сут) или аспирина в низких дозах (75–100 мг/сут) для профилактики развития осложнений сердечно-сосудистой системы [15–17].

12.3.4. Выводы

Применение ДЭС является одним из классических методов ГТ. Эффективность данной терапии была продемонстрирована много лет назад, а результаты недавних крупных метаанализов подтвердили ее эффективность, равную билатеральной орхидэктомии [18] (уровень доказательности 1a). Однако риск сердечно-сосудистых осложнений при применении ДЭС даже в низких дозах остается высоким. Необходимо проведение дополнительных исследований, прежде чем эстрогены можно будет вновь использовать в клинической практике в качестве терапии 1-й линии.

12.4. Агонисты ЛГРГ

Агонисты ЛГРГ (бузерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин) используются в терапии распространенного РПЖ уже более 15 лет и являются основным видом ААТ [3, 19]. Данные препараты являются синтетическими аналогами естественного ЛГРГ и обычно применяются в качестве депо-инъекций 1 раз в 1, 2, 3 или 6 мес. Они изначально стимулируют ЛГРГ рецепторы гипофиза, что приводит к временно-му повышению концентрации ЛГ и ФСГ. Это, в свою очередь, повышает выработку тестостерона (выброс тестостерона, или феномен «вспышки»), которая начинается на 2–3-й день после первой инъекции и продолжается на протяжении примерно 1 нед от начала терапии [20].

12.4.1. Достижение кастрационного уровня

Длительная стимуляция гипофиза аналогами ЛГРГ в конечном счете приводит к снижению регуляции ЛГРГ рецепторов. Это сопровождается снижением секреции ЛГ и ФСГ гипофизом и, как следствие, те-

тестостерона, так что концентрация тестостерона достигает кастрационного уровня в течение 2–4 нед от начала терапии [21, 22]. Однако, как показали исследования, примерно у 10% больных, получающих терапию агонистами ЛГРГ, концентрация тестостерона не понижается до кастрационного уровня [23]. Этот процент увеличивается до 15% при пороговом кастрационном уровне 20 нг/дл.

Недавно проведенный крупный метаанализ показал, что изолированная ААТ с использованием агонистов ЛГРГ не уступает по эффективности орхидэктомии и терапии ДЭС [18] (уровень доказательности 1a). Данные результаты ставят под сомнение клиническую важность использования порогового кастрационного уровня тестостерона 20 нг/дл вместо 50 нг/дл. Кроме того, был сделан вывод, хотя и основанный только на данных непрямого сравнения, что все используемые агонисты ЛГРГ являются равно эффективными [18] (уровень доказательности 3).

12.4.2. Феномен «вспышки»

В настоящее время терапия агонистами ЛГРГ служит стандартным методом ГТ, поскольку применение данных препаратов не сопровождается физическим и психологическим дискомфортом, как при орхидэктомии, и не приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, как терапия ДЭС. Тем не менее основная проблема терапии агонистами ЛГРГ заключается в потенциально пагубном воздействии, связанном с феноменом «вспышки» у больных распространенным РПЖ, что проявляется в виде усиления костных болей, задержки мочеиспускания, почечной недостаточности, компрессии спинного мозга, а также летальными сердечно-сосудистыми осложнениями вследствие механизмов гиперкоагуляции.

Недавно проведенный анализ [24] показал, что клинический феномен «вспышки» следует рассматривать отдельно от более распространенной биохимической «вспышки», т.е. повышения уровня ПСА, а также от видимого на рентгенограмме прогрессирования при отсутствии клинических симптомов. Обзор также установил, что клинический феномен «вспышки» может быть отмечен лишь у пациентов с обширным поражением костной ткани с выраженными симптомами, что составляет всего 4–10% больных РПЖ стадии M1.

Антиандрогенная терапия

Сопутствующая ААТ позволяет свести к минимуму клиническое прогрессирование заболевания, однако не позволяет исключить его полностью. ААТ следует начинать в тот же день, когда выполнена инъекция агониста ЛГРГ, и продолжать на протяжении 2 нед.

Однако для больных с угрозой развития компрессии спинного мозга следует рассмотреть другие возможные методы быстрого снижения уровня тестостерона, такие как билатеральная орхидэктомия или назначение антагонистов ЛГРГ. За исключением данной группы пациентов, клинический эффект феномена «вспышки» не изучен.

Мини-вспышки при длительном курсе агонистами ЛГРГ

Также мини-вспышки наблюдались при длительном применении агонистов ЛГРГ, однако их клинический эффект не изучен.

12.5. Антагонисты ЛГРГ

В противоположность агонистам ЛГРГ антагонисты ЛГРГ конкурентно связываются с рецепторами ЛГРГ в гипофизе. Это приводит к немедленному снижению секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона без развития феномена «вспышки». С учетом этих предположительных преимуществ использование антагонистов ЛГРГ считалось очень перспективным. Однако по практическим причинам клинические исследования этих препаратов не проводились. Зачастую применение антагонистов ЛГРГ сопровождалось развитием серьезных аллергических реакций, и до недавнего времени не существовало депо-форм этих препаратов.

12.5.1. Абареликс

Недавно проведено 2 исследования III фазы по сравнению эффективности ЛГРГ-антагониста абареликса, ЛГРГ-агониста лейпрорелина ацетата [25] и МАБ [26] у больных метастатическим или рецидивным РПЖ.

Оба исследования не показали существенных различий в достижении и поддержании кастрационного уровня тестостерона и в снижении уровня ПСА в сыворотке крови. Биохимический феномен «вспышки» не отмечен у больных, получавших абареликс, а частота серьезных нежелательных явлений (включая аллергические реакции) во всех группах существенно не отличалась. Данные по выживаемости и отдаленным результатам безопасности терапии пока не получены.

Абареликс недавно одобрен FDA к применению у больных РПЖ, но только при метастатической стадии и выраженных симптомах, при которых нет альтернативных методов лечения [27].

12.5.2. Дегареликс

Дегареликс является еще одним ЛГРГ-антагонистом, продемонстрировавшим предварительные положительные результаты при применении в виде подкожных инъекций 1 раз в месяц. После исследова-

ния II фазы [28] было проведено крупное рандомизированное исследование, включавшее 610 пациентов, с целью подтвердить сопоставимую эффективность и определить оптимальную дозу. В ходе исследования сравнивалось применение инъекций дегареликса в 2 дозировках и 7,5-месячного курса инъекций лейпрорелина [29]. Результаты исследования показали, что оптимальная доза дегареликса – инъекции 240 мг в первом месяце, затем 80 мг 1 раз в месяц. Более чем у 95% пациентов отмечался кастрационный уровень через 3 дня после инъекции, при этом наблюдалось снижение уровня ПСА уже через 14 дней. Аллергические реакции не наблюдались. Через 1 год показатели по основному критерию (концентрация тестостерона < 0,5 нг/мл при каждом ежемесячном измерении) были сравнимыми в обеих группах. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса была болезненность инъекций (умеренная и слабая), отмеченная у 40% пациентов, в основном после первой инъекции.

12.5.3. Выводы

В целом применение данной группы препаратов представляется перспективным, однако их преимущества по сравнению с антагонистами ЛГРГ не доказаны. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения предварительных выводов об их большей эффективности по сравнению с лейпрорелином. ЛГРГ-антагонисты доступны только в виде 1-месячных депо-форм, тогда как разработаны 3- и 6-месячные депо-формы лейпрорелина. Подавление первичной вспышки при помощи монотерапии имеет клиническое значение только у ограниченного контингента больных метастатическим РПЖ с выраженными симптомами. Необходимо подтвердить долгосрочную эффективность этих препаратов, так как до настоящего исследования проводились только исследования с 1-летним периодом наблюдения.

12.6. Антиандрогены

Антиандрогены конкурируют с тестостероном и ДГТ за андрогенные рецепторы в ядрах клеток предстательной железы, что приводит к ингибированию роста и апоптозу РПЖ [30].

Данные пероральные препараты подразделяются в зависимости от своей химической структуры на стероидные (ципротерона ацетат – ЦПА, мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат) и нестероидные, или чистые (нилутамид, флутамид и бикалутамид). Оба класса препаратов конкурентно связываются с андрогенными рецепторами. Действие нестероидных антиандрогенов этим ограничивается. Однако стероидные антиандрогены обладают также гестагенными свойствами в связи с центральным ингибированием функции гипофиза. Вследствие этого нестероидные антиандрогены не приводят к снижению концентрации тестостерона, которая при их назначении сохраняется на нормальном или даже несколько повышенном уровне.

12.6.1. Стероидные антиандрогены

Данные препараты являются синтетическими производными гидроксипрогестерона. Кроме периферического блокирования андрогеновых рецепторов, они обладают гестагенными свойствами, снижая секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), а также подавляют функцию коры надпочечников. В высоких дозировках медроксипрогестерона ацетат обладает цитотоксическим действием. Поскольку стероидные антиандрогены снижают концентрацию тестостерона, основными фармакологическими побочными эффектами их использования являются снижение либидо и эректильная дисфункция, тогда как гинекомастия наблюдается значительно реже. Из нефармакологических побочных эффектов наблюдаются осложнения сердечно-сосудистой системы (4–40% для ЦПА) и гепатотоксичность.

12.6.1.1. Ципротерона ацетат (ЦПА)

ЦПА – один из первых антиандрогенов, разрешенных к применению и наиболее широко используемых. Тем не менее этот препарат остается наименее изученным, не решены такие вопросы, как оптимальная доза и эффективность при сравнении с традиционными методами кастрации – хирургическими или с использованием агонистов.

Сравнение ЦПА и медикаментозной кастрации

Проведено только 1 рандомизированное исследование [31] по сравнению эффективности ЦПА и традиционной ГТ (медикаментозной кастрации). Больные в группе А (с отсутствием противопоказаний к терапии ДЭС) были рандомизированы в подгруппы ГТ ЦПА, гозерелином или ДЭС; тогда как больные в группе Б (с наличием противопоказаний к терапии ДЭС) были рандомизированы в группы терапии ЦПА или гозерелином. В группе А у больных, получавших ГТ ЦПА, отмечены значительно худшие показатели ОВ по сравнению с пациентами, получавшими только гозерелин (эти различия не были связаны с демографическими характеристиками пациентов).

Были проведены еще 2 исследования эффективности монотерапии ЦПА. Однако одно из них не представило данных о выживаемости пациентов [32], а в другом использовалась нестандартная комбинация препаратов – ДЭС и медроксипрогестерона ацетат [33]. Таким образом, на основании данных исследований чрезвычайно сложно провести сравнение эффективности ЦПА и кастрации.

Дозировка ЦПА

Поскольку не проведено ни одного исследования по подбору эффективной дозы препарата, оптимальный режим его дозирования остается неясным. Несмотря на относительно длительный период полувыведения (31–41 ч), ЦПА обычно назначают в режиме 2- или 3-кратного приема по 100 мг [34].

Сравнительное исследование ЦПА и флутамида

Результаты единственного сравнительного исследования эффективности антиандрогенов в качестве монотерапии были недавно опубликованы Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC). Заключительный анализ протокола 30892 (рандомизированного исследования, включавшего 310 больных метастатическим РПЖ, распределенных в группы терапии ЦПА и флутамидом) не показал различий в ОВ и ОСВ при медиане наблюдения 8,6 года, однако исследованию не хватило потенциала для статистического анализа [35] (уровень доказательности 1b).

12.6.1.2. Мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат

В отношении данных препаратов доступен очень ограниченный объем информации. Ранние исследования в отношении мегестрола ацетата продемонстрировали симптоматический и частично положительный клинический ответ на лечение у первичных больных распространенным РПЖ [35–37] и в меньшей мере у больных ГР РПЖ [39]. В недавнем исследовании не отмечено значимой дозозависимости эффекта препарата [40]. Общая низкая эффективность мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата не позволила рекомендовать их в качестве терапии 1-й и 2-й линии у больных РПЖ.

Единственным проспективным рандомизированным исследованием эффективности медроксипрогестерона ацетата у больных распространенным РПЖ (M0–1) является исследование EORTC 30761 [41], в котором 236 больных рандомизировали на группы терапии ЦПА, ДЭС и медроксипрогестерона ацетатом. Хотя показатели ОВ и ОСВ на фоне терапии ЦПА и ДЭС существенно не отличались, терапия медроксипрогестерона ацетатом имела худшие результаты с более короткой продолжительностью жизни и временем до рецидива, нежели при назначении ЦПА и ДЭС.

12.6.2. Нестероидные антиандрогены

Нестероидные антиандрогены в качестве монотерапии начали внедряться в связи с улучшением качества жизни и лучшей переносимостью при их применении по сравнению с кастрацией. Эти препараты не снижают концентрацию тестостерона, поэтому терапия данными препаратами не сопряжена со снижением либидо, общей физической активности и МПКТ [42].

Хотя не было проведено ни одного исследования, непосредственно сравнивающего преимущества монотерапии этими препаратами, признано, что все 3 нестероидных антиандрогена обладают схожими фармакологическими побочными эффектами, такими как гинекомастия, болезненность молочных желез и приливы. Однако относительно нефармакологических побочных эффектов применение бикалутамида продемонстрировало меньшую частоту развития нежелательных явлений, чем назначение нилутамида и флутамида [43].

Все 3 препарата обладают некоторой гепатотоксичностью, поэтому при их назначении необходимо контролировать уровень печеночных ферментов.

12.6.2.1. Нилутамид

До настоящего времени не проводились исследования, непосредственно сравнивающие эффективность монотерапии нилутамидом, кастрации или использования других антиандрогенов [44]. Было проведено только 1 несравнительное исследование, включавшее 26 больных метастатическим РПЖ стадии M1, получавших нилутамид в дозе 100 мг 3 раза в сутки. Объективный ответ на лечение отмечен лишь у 38,5% больных. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 9 мес, а медиана ОВ – 23 мес [45].

По результатам крупного рандомизированного исследования, включавшего 457 больных РПЖ стадии M1, показатели ОВ и ОСВ были значительно выше в группе комбинированной терапии (орхидектомия и нилутамид в дозе 300 мг/сут), чем в группе орхидектомии и плацебо [46]. Ряд недавних исследований продемонстрировал эффективность нилутамида в качестве ГТ 2-й линии у больных ГР РПЖ [47, 48].

Нефармакологическими побочными эффектами препарата являются расстройство зрения (понижение адаптации к темноте), непереносимость алкоголя, тошнота, гепатотоксичность и интерстициальный пневмонит. Последнее осложнение, хотя развивается крайне редко, может представлять угрозу для жизни и является специфическим для нилутамида. Нилутамид не лицензирован для использования в качестве монотерапии.

12.6.2.2. Флутамид

Флутамид был первым нестероидным антиандрогеном, доступным для клинического применения. Хотя его применение в качестве монотерапии изучалось более 20 лет, не проводилось исследований по подбору оптимальной дозы с учетом принятого объективного ответа на лечение (например, снижение уровня

ПСА). Флутамид является пропрепаратом-предшественником активного метаболита, и поскольку период полувыведения данного метаболита составляет 5–6 ч, флутамид необходимо принимать 3 раза в сутки для поддержания терапевтических концентраций метаболита в сыворотке крови. Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 750 мг [34].

Ранние исследования II фазы продемонстрировали эффективность флутамида при лечении больных распространенным РПЖ, несмотря на то что отмеченную частоту результатов лечения нельзя сопоставить с рекомендуемыми индикаторами эффективности лечения. Основным преимуществом препарата, доказанным в этих исследованиях, является сохранение половой функции, которое достигалось у 80% больных при отсутствии половой дисфункции до начала терапии [49–52]. Однако эти результаты не были подтверждены вышеуказанным исследованием EORTC 30892 [35], по данным которого за период наблюдения до 7 лет половая функция сохранялась лишь у 20% больных.

Несмотря на то, что проведен ряд исследований III фазы, их результаты трудно интерпретировать в связи с рядом возникающих несоответствий, таких как нестандартные комбинации препаратов, короткий период наблюдения и недостаточная статистическая мощность анализа.

Оба исследования не показали существенных различий в ОВ между применением флутамида и кастрации у пациентов с уровнем ПСА < 100 нг/мл [53]. У больных с более высоким уровнем ПСА эффективность флутамида была ниже. Тем не менее в рамках обоих исследований не проводили полноценный статистический анализ. С интересом ожидаются результаты проводимого в данный момент шведского исследования, включившего 700 больных РПЖ стадии M1, которых рандомизировали в группу терапии флутамидом в дозе 250 мг 3 раза в сутки и в группу МАБ [42]. Из нефармакологических побочных эффектов флутамида наблюдаются диарея и гепатотоксичность (иногда с летальным исходом).

12.6.2.3. Бикалутамид

Исследования бикалутамида по подбору оптимальной дозы

В ранних исследованиях по оценке эффективности монотерапии бикалутамидом использовали дозировку 50 мг/сут, которая являлась разрешенной для применения по схеме МАБ. Несмотря на клиническую эффективность применения бикалутамида в дозе 50 г/сут, при лечении в этой дозе показатели ОВ были ниже, чем при кастрации (с медианой различия 97 дней) [55]. Дальнейшие исследования по подбору дозы препарата показали, что применение бикалутамида в дозе 150 мг 1 раз в сутки снижает уровень ПСА равноэффективно кастрации и при этом характеризуется хорошей переносимостью [56].

Таким образом, дозировка 150 мг/сут использовалась в дальнейших исследованиях как первичной, так и адъювантной монотерапии бикалутамидом.

Первичная монотерапия бикалутамидом

Сравнение эффективности монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут и медикаментозной или хирургической кастрации произведено в 2 крупных проспективных исследованиях с идентичным планом, включивших в общей сложности 1435 больных местно-распространенным РПЖ стадии M0 или стадии M1 [57]. Обобщенный анализ показал следующее.

- У больных метастатическим РПЖ ОВ была значительно выше в группе кастрации, тем не менее различие показателей медианы ОВ в группах составило всего 6 нед [57]. Вторичный анализ показал, что монотерапия бикалутамидом имеет преимущества у больных с относительно невысоким (≤ 400 нг/мл) уровнем ПСА до начала терапии [58].
- В подгруппе больных РПЖ стадии M0 ($n=480$) не отмечено существенных различий в ОВ [59], рассчитанной по методу Каплана – Майера. Так, медиана ОВ в группе больных, получавших бикалутамид, составила 63,5 мес, а в группе кастрации – 69,5 мес.

В 2 других менее масштабных рандомизированных исследованиях произведено сравнение эффективности бикалутамида и ГТ в режиме МАБ. По результатам 1 исследования, включавшего 251 больного с РПЖ преимущественно стадии M1, не отмечено различий в ОВ [60]. Во 2-м исследовании, включавшем 220 больных со стадиями M0 и M1, не выявлено различий ОВ в подгруппах с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями [61] (уровень доказательности 1b). Тем не менее данным исследованиям не хватило статистической мощности для анализа, а результаты первого еще не полностью опубликованы.

Адъювантная монотерапия бикалутамидом

Что касается адъювантного лечения, в настоящее время проходит программа ЕРСР (Программа по изучению раннего рака предстательной железы), в рамках которой проводится 3 различных клинических исследования с однотипным планом (Исследования 23, 24 и 25). Целью этой программы, включающей 8113 пациентов в разных странах мира, является оценка эффективности и переносимости ГТ высокими дозами бикалутамида (150 мг/сут) в сравнении с плацебо контрольная группа в сочетании со стандартной первичной терапией (РПЭ, ЛТ или динамического наблюдения) у больных локализованным РПЖ (T1–2, N0–X) и местно-распространенным РПЖ (T3–4, любая стадия N или любая стадия T, N+). Первый обобщенный анализ результатов исследования пока-

зал, что при медиане наблюдения 3 года адъювантная ГТ бикалутамидом снижает риск объективного прогрессирования заболевания на 42% по сравнению с контрольной группой [62].

При медиане периода наблюдения 5,4 года преимущества терапии бикалутамидом отмечены только в подгруппе больных местно-распространенным РПЖ (стадия M0). Применение бикалутамида значительно повышает безрецидивную выживаемость независимо от использованного метода стандартной терапии. У больных локализованным РПЖ, напротив, отмечена тенденция к ухудшению показателей ОВ при лечении бикалутамидом по сравнению с группой плацебо [63]. Результаты при медиане наблюдения 7,4 года показали, что у больных локализованным РПЖ адъювантная ГТ бикалутамидом не приводит к улучшению безрецидивной выживаемости, а в подгруппе таких пациентов, где она применялась в комбинации с выжидательной тактикой (ВТ), отмечалось ухудшение показателей выживаемости (ОР 1,16; 95% ДИ: 0,99–1,37; $p = 0,07$).

Более недавний анализ ГТ бикалутамидом, проведенный в исследовании EPCP 24 trial, показал сходные результаты [64]. Применение бикалутамида значительно улучшило ОВ у пациентов, проходивших лучевую терапию (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,44–0,95; $p=0,03$), главным образом в связи с уменьшением риска смерти от РПЖ. Также отмечена тенденция к улучшению показателей ОВ у больных местно-распространенным РПЖ в подгруппе ВТ (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,66–1,01, $p=0,06$). В подгруппе больных, перенесших РПЭ, не отмечено значимых различий выживаемости [63].

Несмотря на то, что программа EPCP включает в себя 3 исследования и является одной из наиболее крупных проведенных программ по исследованию РПЖ, сделать четкие выводы в отношении ее результатов затруднительно по причине следующих несоответствий в протоколах [65].

- Был проведен обобщенный анализ 3 исследований, несопоставимых по составу пациентов: в исследовании 23 РПЭ была выполнена у 80% больных, а в исследовании 25 – только у 13%. Кроме того, курс терапии в исследовании 23 продолжался 2 года, а в исследованиях 24 и 25 был продлен до прогрессирования заболевания.
- Преимущество ОВ, которое продемонстрировано в подгруппе лучевой терапии, во многом характеризовалось снижением респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, а не увеличением ОСВ, что не согласуется с результатами других исследований агонистов ЛГРГ [66].
- Кроме того, данному исследованию не хватило статистической мощности для оценки результатов терапии у больных местно-распространенным РПЖ по сравнению с другими исследованиями, проведенными Bolla [67] или Pilepich [68].
- При непосредственном анализе протоколов были получены результаты, противоречащие общим результатам программы, как, например, в исследовании 23 (80% РПЭ и 19% ДЛТ) [69]. При медиане наблюдения 7,7 года не обнаружено преимуществ бикалутамида в отношении безрецидивной выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ: 0,84–1,19; $p=0,991$). Показатели ОВ в группах также существенно не различались. Преимущество в отношении безрецидивной выживаемости не выявлено даже после стратификации по стадиям РПЖ.
- Для достижения сопоставимых показателей ОВ необходимо очень длительное (зачастую непрерывное) применение бикалутамида в сочетании с лучевой терапией в отличие от более короткого курса агонистами (в большинстве исследований – от 6 мес до 3 лет).
- Несмотря на то, что было отмечено улучшение качества жизни, эти результаты не являются достоверными, так как ни в одном из исследований EPCP не использовались систематические валидизированные опросники о качестве жизни. Сведения о качестве жизни были получены только на основании нетрадиционного опросника при ограниченном количестве опрошенных. Значительные преимущества качества жизни отмечены лишь при оценке уровня физической активности и полового влечения (но не половой функции!). При сравнении других критериев (эмоциональное состояние, активность, социальная функция, боль, ограничение видов деятельности и необходимость постельного режима) отличий от кастрации не отмечено [70]. Осложнения со стороны молочных желез также представляют важную проблему, поскольку они были причиной приостановки или отмены терапии у 16,4% больных.

Поскольку данных о применении бикалутамида недостаточно, многие вопросы в отношении этого препарата остаются спорными: например, вопрос о практических рекомендациях после прогрессирования заболевания на фоне терапии бикалутамидом.

Кроме того, четкая тенденция (даже статистически незначимая) к снижению показателей ОВ в подгруппе отсроченного лечения у больных локализованным РПЖ является веским аргументом против использования бикалутамида в таких случаях [63].

Причины данного явления остаются неясными.

Выводы о применении бикалутамида при первичной и адъювантной терапии

- Терапия бикалутамидом в высоких дозах была предложена как альтернатива кастрации у больных местно-распространенным (М0) РПЖ, если целью лечения является безрецидивная выживаемость, а также у больных метастатическим РПЖ с низким уровнем ПСА, отобранных строго по показаниям и подробно проинформированных [72].
- Терапия бикалутамидом не рекомендуется пациентам с локализованным РПЖ.
- Ожидаемые преимущества в качестве жизни при сравнении с кастрацией остаются недоказанными.
- К преимуществу в выживаемости, отмечаемому при адъювантной терапии после ДЛТ при местно-распространенном РПЖ, следует относиться с осторожностью, так как результаты исследований ЕРСР не являются настолько достоверными, как исследования эффективности агонистов ЛГРГ. Поскольку не проводилось прямого сравнения бикалутамида и агонистов ЛГРГ при применении обоих видов препаратов в сочетании с ДЛТ, невозможно дать обоснованные рекомендации. Любые рекомендации должны основываться на достоверных результатах исследований, которые в данном случае доступны только в отношении агонистов.

Побочные эффекты бикалутамида

Основными нефармакологическими побочными эффектами являются гинекомастия (70%) и болезненность молочных желез (68%), которые можно устранить при помощи антиэстрогенов [73–75], профилактической ДЛТ [76], выполнением мастэктомии или ДЛТ [77]. Тем не менее бикалутаид не приводит к снижению плотности костной ткани, в отличие от агонистов ЛГРГ и, предположительно, антагонистов ЛГРГ [78,79].

12.7. Комбинированная терапия

12.7.1. Максимальная андрогенная блокада (МАБ)

Несмотря на то, что кастрация приводит к снижению уровня тестостерона на 95%, андрогены, синтезируемые надпочечниками, продолжают метаболизироваться в дигидротестостерон (ДГТ) в ткани предстательной железы, стимулируя рост и пролиферацию клеток. Тем не менее действие андрогенов надпочечников может блокироваться применением антиандрогенов после хирургической или медикаментозной кастрации, что называют МАБ.

Многочисленные исследования, сравнивающие МАБ и монотерапию, продемонстрировали противоречивые результаты [80]. Согласно результатам большинства недавних систематических обзоров и метаанализов, за 5 лет последующего наблюдения при проведении МАБ отмечались показатели выживаемости несколько выше (5%), чем при монотерапии [81–85] (уровень доказательности 1a). Однако в нескольких из наиболее крупных исследований, включенных в анализ, имелись методологические погрешности [86]. Остается неясным, является ли это незначительное преимущество важным для клинической практики, поскольку повышение показателей выживаемости наблюдалось только у пациентов, принимающих нестероидные антиандрогены [87] и проявлялось только после 5 лет последующего наблюдения.

Следует также отметить, что гастроинтестинальные, офтальмологические, гематологические побочные эффекты более выражены в группе МАБ. Несмотря на то, что ГТ агонистами ЛГРГ или нестероидными антиандрогенами характеризуется оптимальным соотношением выживаемости и сохранения качества жизни, стоимость 1 года жизни с поправкой на качество при МАБ выше на 1 млн долларов США, чем при орхидэктомии.

12.7.2. Минимальная андрогенная блокада (периферическая андрогенная блокада)

Минимальная андрогенная блокада достигается при помощи комбинированного применения финастерида и нестероидного антиандрогена.

Финастерид приводит к снижению концентраций ДГТ, продуцируемого в предстательной железе, путем ингибирования фермента 5- α -редуктазы, в то время как антиандрогены конкурентно блокируют связывание остаточного ДГТ с рецепторами. Таким образом, проводимая терапия не приводит к снижению концентрации тестостерона, что позволяет оптимально сохранить половую функцию и качество жизни.

В ряде исследований II фазы [88–92] изучалась комбинация финастерида и флутамида, при их одновременном или последовательном применении, используя изменения уровня ПСА как критерий эффективности терапии у пациентов с распространенным РПЖ или при биохимическом рецидиве РПЖ. Несмотря на небольшое число пациентов и короткий период наблюдения, практически у всех пациентов наблюдалось значительное снижение уровня ПСА (на 96% по сравнению с уровнем при включении в исследование). При длительном периоде наблюдения в одном из исследований, были отмечены более значимые результаты лечения, такие как время до кастрации (медиана 37 мес), время до развития ГР РПЖ (медиана 48,6 мес) и ОВ (65% через 5%). Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия может увеличить время до развития ГР РПЖ до 4 лет [93]. Во всех перечисленных исследованиях половая функция сохранялась у 55–86% пациентов.

Согласно предварительным данным минимальная андрогенная блокада представляется наиболее перспективным методом лечения, особенно для тех больных, у которых качество жизни – наиболее значимый фактор. Тем не менее, пока не получены результаты наблюдений и более крупных контролируемых исследований, данный метод следует считать экспериментальным.

12.7.3. Интермиттирующая и постоянная ГТ

По неизученным в настоящее время причинам продолжительная андрогенная блокада, стимулирующая апоптоз клеток РПЖ, не приводит к полной элиминации опухолевых клеток. По истечении определенного периода времени (в среднем 24 мес) опухоль рецидивирует, так как рост опухолевых клеток становится независимым от андрогенной стимуляции. Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого РПЖ может начаться вскоре после проведения ГТ, совпадая с прекращением андрогениндуцированной дифференциации стволовых клеток [94]. Таким образом, предполагается, что при прекращении андрогенной депривации до развития андрогеннезависимых клеток любой последующий рост опухоли будет определяться пролиферацией только андрогензависимых стволовых клеток. Поэтому стволовые клетки снова должны быть чувствительными к андрогенной блокаде. Следовательно, интермиттирующая андрогенная блокада (ИАБ) позволит отсрочить появление андрогеннезависимой мутации.

Также предположительными преимуществами (ИАБ) является сохранение качества жизни в периоды без лечения и снижение затрат на лечение.

Результаты исследования II фазы

Недавно был опубликован подробный систематический обзор [95], после которого еще не проводились новые исследования.

Согласно результатам обзора несколько исследований II фазы продемонстрировали эффективность прерывистой андрогенной блокады при метастатическом РПЖ и при биохимическом рецидиве [95].

Снижение уровня ПСА и улучшение симптомов были сопоставимы с результатами непрерывной андрогенной блокады (НАБ). Тем не менее данные исследования включали несопоставимые группы пациентов и использовали различный пороговый уровень ПСА при определении показаний к кастрации. Это следует учивать при оценке основных результатов обзора.

- Большинство пациентов проходили терапию агонистами ЛГРГ с комбинацией с антиандрогеном или без таковой.
- Интервалы между периодами лечения были достаточно стабильными.
- Частота восстановления концентрации тестостерона была высокой во время первого цикла, но уменьшалась во время последующих циклов.
- Раннее развитие ГР РПЖ отмечалось довольно редко.
- Общая переносимость была удовлетворительной, а в некоторых случаях отмечалось улучшение показателей качества жизни, особенно половой функции.

Эти результаты свидетельствуют о потенциальной эффективности ИАБ. Тем не менее необходимо проведение рандомизированных исследований для подтверждения потенциальной эффективности этого метода в отношении выживаемости, которая была отмечена в исследованиях с участием животных.

Рандомизированные контролируемые исследования

В целом в настоящий момент проводится 8 рандомизированных исследований, и только по некоторым из них опубликованы промежуточные результаты. Большинство из этих исследований включает пациентов с различными стадиями заболевания, т.е. с местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Только 3 исследования включали исключительно случаи метастатического РПЖ, а 2 исследования – исключительно случаи рецидивов РПЖ. В 2 наиболее крупных исследованиях принимают участие по 1300 пациентов, в одном из них – только пациенты с метастатическим РПЖ (SWOG 9346), в другом – только пациенты с рецидивом РПЖ после лучевой терапии (SWOG JPR7).

Мы предоставляем короткую информацию о наиболее важных опубликованных результатах этих исследований.

- В исследовании Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) 1134 больных РПЖ стадии D2 были рандомизированы в группы постоянной и прерывистой ГТ после 7-месячного индукционного курса ГТ со снижением уровня ПСА < 4 нг/мл. По данным предварительного анализа, существенных различий показателей выживаемости между группами не отмечено [96]. Было установлено, что снижение концентрации ПСА до уровня < 0,2 нг/мл, < 4 нг/мл и > 4 нг/мл является важным прогностическим фактором выживаемости (13, 44 и 75 мес соответственно).
- В другом исследовании ИАБ была назначена 75 больным после 9-месячного курса ГТ при условии снижения уровня ПСА до < 4 нг/мл или не менее чем на 90% по сравнению с исходным уровнем [97]. 9-месячный курс ГТ повторяли, только если уровень ПСА достигал > 20 нг/мл. При медиане наблюдения 134 мес были живы 86% больных, при этом медиана выживаемости

от момента начала терапии составила 95 мес. 5-летняя выживаемость составила 100 и 70% для больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ соответственно.

- Еще в одном исследовании со средним периодом наблюдения 47 мес, в которое вошла аналогичная группа пациентов и в котором использовали похожий протокол, не выявлены различия ОВ и безрецидивной выживаемости при применении ИАБ и НАБ у 173 рандомизированных пациентов [98]. Показатели качества в обеих группах были равнозначными.
- При применении ЦПА в рандомизированном исследовании, включавшем 366 пациентов, при среднем периоде наблюдения 66 мес также не было отмечено различий в ОВ [99].
- Единственному исследованию, по которому опубликованы данные о рецидиве после местного лечения, не хватило статистической мощности в связи с коротким периодом наблюдения. Тем не менее оно тоже продемонстрировало сравнимые показатели безрецидивной выживаемости [100].

Смешанные группы пациентов

Схожие результаты были отмечены в исследованиях со смешанными группами пациентов. Недавно были опубликованы результаты проспективного рандомизированного многоцентрового исследования ($n=68$) со средним периодом наблюдения 31 мес. В группе ИАБ медиана продолжительности курса составила 9,5 мес, а средний процент времени без ГТ – 59,5. Средняя частота прогрессирования через 3 года наблюдения была значительно ниже в группе ИАБ (7%), чем в группе НАБ (38,9%), что свидетельствует о том, что при ИАБ) ГР РПЖ развивается не раньше, чем при НАБ.

В проспективном исследовании, включавшем 478 случаев РПЖ стадии M1 (40%) и N+ (N1–3), 335 пациентов были рандомизированы в группу ИАБ через 6 мес МАБ, если уровень ПСА снижался до < 4 нг/мл или на 90% [102]. Средний начальный уровень ПСА составил 158 нг/мл в группе ИАБ и 139 нг/мл в группе НАБ. В группе ИАБ лечение возобновляли, если уровень ПСА составлял > 10 нг/мл, и прерывали при уровне ПСА < 4 нг/мл. Однако после медианы наблюдения 50,5 мес не было отмечено значительных различий показателей безрецидивной выживаемости (16,6 мес в группе ИАБ) и 11,5 мес в группе НАБ, $p=0,17$) как между общими группами, так и между подгруппами с РПЖ стадии N+ и M1.

В группе ИАБ 88% больных не получали терапии более 50% времени наблюдения, а концентрация тестостерона у данной группы больных достигала нормальных значений в среднем через 70 дней после прекращения лечения.

Результаты исследования SEUG

Самое крупное на настоящий момент исследование, результаты которого опубликованы, было проведено Южно-европейской уроонкологической группой (SEUG) [103]. Через 3 мес индукционного курса (2 нед ЦПА и далее ЛГРГ + ЦПА 1 раз в месяц) пациенты с уровнем ПСА < 4 нг/мл были рандомизированы в группы ИАБ и НАБ. В группе ИАБ лечение возобновляли на основании симптомов и если уровень ПСА составлял > 10 или 20 нг/мл, или повышался на $> 20\%$ относительно надира (надир ПСА составлял < 4 нг/мл или выше). Основным регистрируемым показателем было время до прогрессирования. При медиане наблюдения 51 мес между 2 группами различий во времени до прогрессирования (ОР 0,81; $p=0,11$) и в ОВ (ОР 0,99) не отмечалось. Была установлена взаимосвязь смертности от РПЖ с распространенностью метастатического процесса и уровнем ПСА. Также не отмечалось различий в отношении общего качества жизни, за исключением более высокой частоты развития осложнений в группе НАБ.

Однако отмечались значительно лучшие показатели половой жизни в группе ИАБ по сравнению с группой НАБ (28 и 10% соответственно через 15 мес после рандомизации).

Альтернативный курс ИАБ

Недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования ($n=129$) предлагают альтернативный курс ИАБ, состоящий из фиксированных 6-месячных периодов лечения (МАБ), и наблюдение [104]. Группа исследуемых пациентов была неоднородной, а изменения уровня ПСА не учитывались при определении схемы лечения. При медиане наблюдения 44,8 мес не наблюдалось различий в ОВ, ОСВ и безрецидивной выживаемости. Качество жизни также существенно не отличалось между группами, за исключением того факта, что частота приема анальгетиков и сохранения эректильной функции была выше в группе ИАБ.

Другие преимущества ИАБ

По имеющимся данным, прерывистая андрогенная блокада не способствует удлинению времени до развития ГР РПЖ и повышению ОВ. Этот метод является популярным среди пациентов, урологов и онкологов. Хотя по результатам всех исследований, кроме 1 [99], преимущества в качестве жизни были менее ожидаемых или отсутствовали, ИАБ характеризуется лучшей переносимостью и в некоторых случаях сохранением половой функции [102, 103]. Другие предположительные отдаленные преимущества этого метода, такие как предотвращение разрушения костной ткани [105], сохранение когнитивной функции и эмоционального состояния [106], предотвращение метаболического синдрома, являются недоказанными.

Восстановление концентрации тестостерона отмечается в большинстве исследований [95], вследствие чего можно сказать, что этот метод заключается в прерывистой кастрации (а не только в прерывистом введении лекарственных препаратов).

Критерии для прерывания и возобновления ГР

Критерии, при которых следует прерывать и возобновлять ГТ, были получены эмпирическим путем [95]. Показания для проведения ИАБ еще четко не определены [95, 107, 108], однако эта терапия, вероятно, показана пациентам с местно-распространенным РПЖ или с рецидивом заболевания при отсутствии клинического прогрессирования (см. ниже). Итак, следующие данные считаются достоверными [95, 109].

- ИАБ заключается в прерывистой кастрации. Таким образом, при проведении ИАБ следует использовать только препараты, способные привести к кастрации.
- Остается неясным, возможно ли использование агонистов ЛГРГ в качестве монотерапии, поскольку проведенные исследования основывались на применении МАБ. Антагонисты ЛГРГ можно рассматривать как альтернативный препарат при условии, что будут получены соответствующие достоверные результаты рандомизированных исследований.
- Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6–9 мес, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно.
- Терапию можно прекратить только при наличии всех следующих критериев:
 - пациент подробно проинформирован и следует режиму лечения;
 - отсутствует клиническое прогрессирование, определяемое по изменению уровня ПСА, пороговый уровень которого был эмпирически установлен < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ и $0,5$ нг/мл при рецидиве РПЖ.
- После прекращения лечения необходимо вести строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3–6 мес (чем выше стадия РПЖ, тем чаще необходимо проводить обследование). Контроль уровня ПСА следует проводить с такой же периодичностью и в одной и той же лаборатории, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения ПСА (результаты измерения уровня ПСА в разных лабораториях могут различаться).
- Лечение необходимо возобновить либо в случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг/мл при отсутствии метастазов и $> 10–15$ нг/мл при метастатическом РПЖ).
- В этом случае проводится такой же курс не менее 3–6 мес.
- Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков ГР РПЖ.

В настоящее время ИАБ широко используется при лечении больных РПЖ в различных клинических ситуациях, и ее больше не следует рассматривать как экспериментальный метод (уровень доказательности 2).

Продление периодов без лечения при ИАБ

Недавно было предложено увеличить периоды без лечения при ИАБ. Хотя предлагалось применять финастерид [110], этот препарат не был протестирован в рандомизированных испытаниях, а его эффективность в лечении РПЖ недавно была поставлена под сомнение [111]. При этом проводились испытания негормональных препаратов, таких как ингибитор ЦОГ-2 и антиангиогенные препараты.

Первое предварительное исследование [112] включало 44 пациента с рецидивом РПЖ после хирургической операции, которых рандомизированно распределили в группу прерывистой монотерапии бикалутамидом и в группу комбинированной терапии бикалутамидом и эторикоксибом в периоды между приемом бикалутамида. При медиане наблюдения 62 нед, в группе эторикоксиба наблюдались положительные результаты продления периода между приемом бикалутамида. В другом исследовании с большим периодом наблюдения [113] 159 пациентов с рецидивом РПЖ после местного лечения были рандомизированы на 6-месячный курс антагонистами ЛГРГ с последующим применением талидомида (200 мг/сут) в одной группе и плацебо – в другой. При повышении уровня ПСА использовали такую же схему лечения. Значительно более длительное время до биохимического прогрессирования наблюдалось при применении талидомида: незначительное различие было отмечено во время первого курса (15 и $9,6$ мес) и значимое различие – после перехода в другую группу ($17,1$ и $6,6$ мес, $p=0,0002$). Эти результаты не были связаны с гормональным эффектом с учетом времени, за которое нормализовался уровень тестостерона после отмены антагониста ЛГРГ. Это принципиальное доказательство стимулирует проведение дальнейших более крупных исследований, так как при применении талидомида требовалось снижение дозы в 47% случаев даже при удовлетворительной переносимости.

12.7.4. Ранняя и отсроченная ГТ

В настоящее время остается спорным вопрос об оптимальном времени назначения ГТ больным распространенным РПЖ. Следует ли назначать ГТ сразу после диагностики местно-распространенного и

бессимптомного метастатического РПЖ, или следует отсрочить ее проведение до появления признаков и симптомов клинического прогрессирования? (Частично этот вопрос уже рассматривался в разд. 8.3).

Отсутствие однозначного ответа на вопрос о положительных результатах ранней ГТ для показателей выживаемости и качества жизни объясняется недостаточным количеством качественных рандомизированных контролируемых исследований. Многие исследования имеют серьезные методологические погрешности в связи с небольшим числом включенных пациентов, недостаточной мощностью, отсутствием стратификации пациентов в зависимости от стадии распространенного РПЖ (местно-распространенный, метастатический или с поражением лимфатических узлов) и применением различных методов, препаратов и схем последующего наблюдения.

Принимая во внимание эти ограничения, следует отметить, что рекомендации по выбору ранней или отсроченной ГТ основаны на данных 3 систематических обзоров публикаций, один из которых является метаанализом. Доклад, представленный Управлением политики и исследований в здравоохранении (Agency for Health Care Policy and Research – АНСРР), указал на некоторые преимущества ранней ГТ в увеличении выживаемости, продемонстрированные в отдельных исследованиях, в которых ГТ проводили в качестве первичного лечения; в то же время обобщенный анализ не обнаружил значительных различий.

Кроме того, как показано в ряде работ, андрогенная блокада является экономически более оправданной при ее назначении после возникновения симптомов метастатического поражения [81, 114]. Кокрановский обзор выделил 4 качественных рандомизированных контролируемых исследования: VACURG I и II [10, 11], исследование MRC [115] и ECOG 7887 [116], проведенных до внедрения скрининга на уровень ПСА. Эти исследования включали пациентов с распространенным РПЖ, которым проводилась ранняя и отсроченная ГТ в качестве первичной или адъювантной после РПЭ (но не после лучевой терапии). Согласно результатам анализа ранняя андрогенная блокада существенно снижает риск прогрессирования заболевания и развития связанных с этим осложнений. Однако она не увеличивает ОСВ и незначительно повышает показатели ОВ, уменьшая риск смерти на 5,5% через 10 лет наблюдения [117].

С 2002 г. утверждение о необходимости ранней ГТ у всех больных со стадией N+ после РПЭ (уровень доказательности 1) подвергается сомнению по нескольким причинам. Некоторые из них рассматривались выше (см. раздел 9.7), например, наличие микрометастазов только в одном лимфатическом узле [118], которое не является равноценным массивному метастатическому поражению лимфатических узлов, отмеченному в исследовании Messing [116]. Недавно проведенный анализ 719 случаев на материале реестра SEER Национального института онкологии США поставил под сомнение эффективность ранней ГТ у больных со стадией N+ после РПЭ [119].

С появлением анализа на уровень ПСА исследование EORTC 30891 [120] продемонстрировало схожие результаты с крайне незначительным преимуществом в ОВ и отсутствием преимущества в ОСВ. Кроме того, значительные положительные результаты ранняя ГТ может иметь лишь у молодых больных с высоким уровнем ПСА.

На основании результатов систематического обзора литературы в последних рекомендациях ASCO в отношении первичной ГТ больных андрогензависимым метастатическим рецидивным или прогрессирующим РПЖ сделан вывод о том, что в настоящее время не может быть вынесено никаких четких рекомендаций относительно времени начала ГТ при распространенном бессимптомном РПЖ, пока не будут опубликованы результаты исследований, использующих современные диагностические и биохимические анализы и стандартизованные схемы последующего наблюдения [72].

Согласно результатам метаанализа терапия является наиболее экономически оправданной, когда ее проводят с момента проявления симптомов заболевания. По данным исследовательского анализа, монотерапия антиандрогенами не приводит к улучшению отдаленных результатов у больных локализованным РПЖ после нерадикального лечения, а ее эффективность после ДЛТ является недоказанной. Этот вопрос подробно рассматривался при описании исследования ЕРСР (см. разд. 12.6.2.3).

Как показано рядом рандомизированных контролируемых исследований, у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ с отсутствием клинической симптоматики, которые проходят лучевую терапию, проведение сопутствующей или адъювантной ГТ способствует удлинению периода времени до прогрессирования заболевания, а также повышению ОВ по сравнению с самостоятельной лучевой терапией с отсроченной ГТ [121–124] (уровень доказательности 1b).

12.8. Показания к проведению ГТ

Показания к проведению ГТ представлены в табл. 18.

Таблица 18. Показания к проведению ГТ

Гормональная терапия Показания к кастрации	Результаты	УД
M1 с проявлением симптомов	Облегчение симптомов и уменьшение риска развития тяжелых осложнений (компрессия спинного мозга, спонтанные переломы, обструкция мочеточников, появление внекостных метастазов)	1
	Несмотря на отсутствие контролируемых рандомизированных исследований, кастрация является стандартным методом лечения и считается методом 1-го уровня доказательности	1
M1 без проявления симптомов	Ранняя кастрация позволяет предотвратить развитие симптомов и тяжелых осложнений, связанных с прогрессированием заболевания [115]	1b
	Динамическое клиническое наблюдение является приемлемой тактикой лечения для хорошо информированных больных, если основной целью лечения является продление жизни	3
N+	Ранняя кастрация увеличивает показатели безрецидивной выживаемости и ОВ [116]	1b
	Эффективность кастрации не доказана у больных с наличием микрометастазов после выполненной расширенной лимфадэктоми и РПЭ [125]	3
M0 местно-распространенный РПЖ	Ранняя кастрация увеличивает безрецидивную выживаемость	1b
• Местно-распространенный РПЖ после ЛТ	РПЖ с высоким риском по классификации Д'Амико: комбинированная и пролонгированная ГТ	1
	РПЖ с умеренным риском по классификации Д'Амико	1b
	При ДЛТ в низких дозах (< 75 Гр) – 6-месячный курс ГТ	
	При ДЛТ в высоких дозах (< 75 Гр) – целесообразность ГТ сомнительна	2
• Местно-распространенный РПЖ без проявления симптомов при противопоказаниях к местному радикальному лечению	Незначительное улучшение показателей ОВ при отсутствии увеличения ОСВ [120]	1
Антиандрогены		
Кратковременный курс	Предотвращение развития феномена «вспышки» у больных метастатическим РПЖ, которым назначена терапия агонистами ЛГРГ [126, 127]	1b
Монотерапия нестероидными антиандрогенами	Первичная монотерапия в качестве альтернативы кастрации у больных местно-распространенным РПЖ (Т3–4, любая стадия N или любая стадия Т)	2
	Не показана в качестве единственного лечения при локализованном РПЖ	
	В комбинации с ЛТ: в настоящее время невозможно дать четкие рекомендации	
	В комбинации с РПЭ: не показана в качестве адъювантной терапии	

УД – уровень доказательности.

12.9. Противопоказания к различным методам лечения (табл. 19)

Противопоказания к применению различных методов лечения представлены в табл. 19.

Таблица 19. Показания к различным методам лечения

Метод лечения	Противопоказания
• Билатеральная орхидэктомия	Психологическое нежелание пациента подвергнуться хирургической кастрации
• Эстрогены	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
• Монотерапия агонистами ЛГРГ	Метастатический РПЖ с высоким риском развития феномена «вспышки»
• Антиандрогены	В качестве первичной терапии при локализованном РПЖ

12.10. Прогноз

Прогноз зависит от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли на момент постановки диагноза.

При РПЖ стадии М1 медиана ОВ составляет 28–53 мес [81]; только 7% больных с метастатическим РПЖ при проведении ГТ живут 10 лет и более [128]. Выживаемость также зависит от уровня ПСА при постановке диагноза, суммы баллов по Глиссону, распространенности метастатического поражения и наличия костных симптомов.

При местно-распространенном РПЖ медиана ОВ, как правило, превышает 10 лет [82].

12.11. Побочные эффекты, качество жизни и стоимость ГТ

Многочисленные побочные эффекты длительной ГТ являются общеизвестными на протяжении многих лет. Некоторые из них существенно снижают качество жизни, особенно у молодых мужчин, тогда как другие связаны с осложнением серьезных возрастных заболеваний.

Часто длительная ГТ показана пациентам достаточно молодого возраста, когда они физически активны и ведут половую жизнь. Качество жизни является важнейшим фактором при выборе вида ГТ. Так, при отсутствии противопоказаний монотерапия нестероидными андрогенами (например, бикалутамидом) становится популярным методом, поскольку она сохраняет нормальный уровень тестостерона (или даже повышает его) и хорошо переносится пациентами.

12.11.1. Половая функция

Снижение либидо и эректильная дисфункция являются общеизвестными побочными эффектами ГТ. Лечение эректильной дисфункции не является специфическим.

12.11.2. Приливы

Приливы, вероятно, относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ. Как правило, этот побочный эффект развивается через 3 мес после начала ГТ, сохраняется на протяжении длительного времени и существенно снижает качество жизни [129]. Устраняется при помощи гормональных препаратов и антидепрессантов.

12.11.2.1. Гормональные препараты

Модуляторы эстрогеновых рецепторов или эстрогены в низких дозах (например, ДЭС 0,5–1 мг/сут) снижают частоту и выраженность приливов. Однако оба вида препаратов связаны с риском сердечно-сосудистых осложнений [130].

Соевые фитоэстрогены эффективно применяются для лечения приливов у больных раком молочной железы [131], однако их применение у мужчин до настоящего времени не изучалось. Терапия прогестероном (например, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат и ЦПА) также продемонстрировала свою эффективность, приводя к облегчению симптомов у 80% больных, получавших ЦПА [132] или клормадинон [133].

12.11.2.2. Антидепрессанты

Применение антидепрессантов также может иметь положительные результаты. Так, венлафаксин (неспецифический селективный ингибитор обратного поглощения норадреналина и серотонина) показал свою эффективность у больных раком молочной железы, в то время как селективный ингибитор обратного поглощения серотонина является более эффективным у мужчин с РПЖ [134]. В недавнем рандомизированном исследовании ($n = 919$) сравнивалась эффективность 3 препаратов: венлафаксина (75 мг/сут), медроксипрогестерона (20 мг/сут.) и ЦПА (100 мг/сут) [135]. После 6-месячного курса ЛГРГ выраженные приливы наблюдались только у 311 пациентов, которых затем рандомизировали на 3 группы. Венлафаксин был значительно менее эффективным по сравнению с гормональными препаратами, которые показали равную эффективность.

Также проводились испытания других препаратов и методов, таких как клонидин и вералиприд, и даже акупунктура [136]. С учетом проявления эффекта плацебо у 30% пациентов [137] немногие пре-

параты подтвердили свою эффективность при лечении приливов у пациентов с РПЖ. В настоящее время проведено недостаточно крупных проспективных рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме.

12.11.3. Другие системные побочные эффекты ГТ

Дальнейшего изучения требуют также другие системные побочные эффекты, которые были отмечены совсем недавно – это разрушение костной ткани, ожирение и саркопения, липидные нарушения и резистентность к инсулину, метаболический синдром, диабет и сердечно-сосудистые заболевания [138].

12.11.3.1. Спонтанные переломы при отсутствии метастатического поражения костей

Андрогенная блокада увеличивает риск спонтанных переломов при отсутствии метастатического поражения костей, что вызвано активизацией ремоделирования кости и снижением МПКТ при длительном приеме препаратов. При этом относительный риск спонтанных переломов возрастает до 45% [139]. Это является серьезным осложнением, поскольку перелом бедра у мужчин связан со значительным увеличением риска смерти [140]. Профилактикой этого осложнения являются физические нагрузки и повышенное употребление кальция.

Бисфосфонаты

Недавно было отмечено, что применение бисфосфонатов (памидронат, алендронат и золендроновая кислота) повышают МПКТ бедра и позвоночника до 7% в год. Оптимальная схема применения золендроновой кислоты не определена. В одном исследовании рекомендуется делать инъекции 1 раз в 3 мес [141], в то время как в другом исследовании отмечены сопоставимые результаты при введении препарата 1 раз в год [142]. Определение оптимальной схемы применения является крайне важным из-за риска развития некроза нижней челюсти, которое может быть связано с дозой и длительностью лечения [143]. При выборе схемы лечения необходимо учитывать начальный уровень МПКТ [144]. Так, при наличии остеопороза целесообразной считается схема инъекций 1 раз в 3 мес, так как введение препарата 1 раз в год является в таких случаях недостаточным.

Ранее отмеченная эффективность применения бисфосфонатов при раке молочной железы, которое увеличивает ОВ, недавно также подтвердилась при лечении РПЖ, в частности при сравнении перорального применения клодронатов первого поколения и плацебо. По результатам исследования, в котором период наблюдения составлял не менее 10 лет, в группе терапии клодронатом при РПЖ показатели ОВ были на 8% выше, чем в группе плацебо (22 и 14% соответственно) [145]. Преимущество в ОВ отмечалось только у пациентов со стадией М1 и не отмечалось при стадии М0. Эти результаты еще раз подчеркнули потенциальную эффективность препаратов, направленных на предотвращение разрушения костной ткани, и необходимость проведения долгосрочных исследований, таких как исследование Zeus, в котором применяется более современная модификация бисфосфоната.

Денозумаб

В 2009 г. прорывом в лечении разрушения костной ткани стало появление денозумаба, состоящего из человеческих моноклональных антител к RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Кappa В – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), который является основным медиатором активации и жизнедеятельности остеокластов.

В проведенном исследовании 1468 пациентов с неметастатическим РПЖ, проходящие ГТ, были рандомизированы в группу денозумаба (60 мг подкожно 1 раз в 6 мес) и в группу плацебо [146]. Основным регистрируемым показателем было изменение МПКТ поясничного отдела позвоночника через 2 года наблюдения. Применение денозумаба привело к повышению МПКТ поясничного отдела на 5,6%, тогда как в группе плацебо этот показатель снизился на 1%. Также отмечалось значительное повышение МПКТ кости и шейки бедра и дистальной трети лучевой кости. В группе денозумаба отмечалась более низкая частота перелома позвоночника, чем в группе плацебо (1,5 и 3,9% соответственно, $p=0,006$). Это преимущество отмечалось независимо от возраста (< или > 70 лет), продолжительности и вида ГТ, начального уровня МПКТ, веса и начального индекса массы тела (ИМТ) [144]. Также это преимущество не было связано с какими-либо серьезными осложнениями, так как частота нежелательных явлений в обеих группах была одинаковой, при этом некроза нижней челюсти или замедленного сращения после перелома позвоночника не наблюдалось. Таким образом, этот препарат представляется очень перспективным для лечения разрушения костной ткани.

Изменение образа жизни

Перед началом длительной ГТ пациенту следует рекомендовать изменить образ жизни, например увеличить физические нагрузки, бросить курить, уменьшить употребление алкоголя и нормализовать ИМТ. До назначения длительной ГТ необходимо точно рассчитать МПКТ с использованием 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии. Начальная низкая МПКТ (показатель T > 2,5, а при наличии других

факторов риска > 1) свидетельствует о высоком риске спонтанного перелома при отсутствии метастатического поражения костей, о необходимости ранней профилактической терапии бисфосфонатом.

Ожирение и саркопения

Ожирение и саркопения являются частыми осложнениями и развиваются, как правило, уже в начале курса ГТ (в течение 1 года). Увеличение жировой массы, как правило, достигает 10%, а снижение мышечной массы – 3% [147]. Оба побочных эффекта повышают риск переломов.

12.11.3.2. Уровень липидов

Липидные нарушения также являются частым осложнением, которое возникает уже на 3-м месяце терапии [147]. ГТ также приводит к снижению чувствительности к инсулину и вызывает повышение уровня инсулина в плазме натощак [148], что является признаком инсулиновой резистентности. В этом случае также необходимо рекомендовать физические нагрузки в качестве профилактики.

12.11.3.3. Метаболический синдром

Метаболический синдром объединяет различные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, как правило, связанных с инсулиновой резистентностью.

Это следующие факторы:

- окружность талии > 102 см
- уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л;
- артериальное давление > 130/80 мм рт. ст.;
- холестерол ЛПВП < 1 ммоль/л;
- гликемия > 16, ммоль/л.

При длительной ГТ отмечается более высокая частота развития метаболического синдрома по сравнению с пациентами, не получающими ГТ [149].

12.11.3.4. Сердечно-сосудистые осложнения

Адрогенная блокада часто провоцирует развитие сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда, по данным одного исследования [150], и увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний на 20% через год после начала терапии – по данным другого исследования [151]. Недавний анализ исследования RTOG 92-02 подтвердил, что ГТ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от длительности лечения [152]. Тем не менее данное утверждение в последующем подвергалось сомнению, поскольку результаты исследований RTOG 8610 [153], EORTC 30891 [120] и EORTC 22863 [66] не показали увеличения показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, при том, что, по некоторым данным, курс ГТ на протяжении 6 мес и менее связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, в настоящее время не доказано, что ГТ повышает риск смерти от этих осложнений. Как и в других случаях, для профилактики данных осложнений даются рекомендации общего характера, такие как снижение массы тела, физические нагрузки и сбалансированное питание и прекращение курения.

12.12. Качество жизни

Данных о качестве жизни при проведении ГТ недостаточно в связи с тем, что практически отсутствуют основательные исследования в этом направлении. Единственным крупным рандомизированным исследованием является двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 739 больных метастатическим РПЖ, в котором сравнивалась эффективность орхидэктомии в комбинации с флутамидом и орхидэктомии с плацебо. Качество жизни оценивали на протяжении первых 6 мес от начала терапии. При комбинированном лечении отмечалось более низкое качество жизни, причем различие с группой орхидэктомии и плацебо было статистически значимым по 2 параметрам – частота диареи и ухудшение эмоционального состояния [154].

Проспективное нерандомизированное исследование, включавшее 144 пациентов с местнораспространенным РПЖ или с биохимическим рецидивом после радикального местного лечения, показало, что в группе ранней ААТ (билатеральная орхидэктомия, терапия агонистами ЛГРГ или МАБ) отмечалось более низкое общее качество жизни (повышенная усталость, эмоциональное расстройство и снижение физической активности), чем в группе отсроченной ГТ [155] (уровень доказательности 2а).

Ретроспективное нерандомизированное исследование включало 431 больного со всеми стадиями РПЖ после проведения орхидэктомии или терапии агонистами ЛГРГ. В этом исследовании оценивалось качество жизни, обусловленное здоровьем, через 12 мес последующего наблюдения. Больные, получавшие терапию агонистами ЛГРГ, отмечали больший эмоциональный и физический дискомфорт, худшее общее состояние здоровья и меньшую уверенность в эффективности лечения, нежели пациенты в группе орхидэктомии. Между стадией РПЖ на момент установления диагноза и исходом лечения не отмечалось непосредственной взаимосвязи. Тем не менее данному исследованию не хватило статистической мощности для анализа [156] (уровень доказательности 2b).

Недавно проведенное небольшое рандомизированное контролируемое исследование оценило качество жизни, обусловленное здоровьем, через 1 год наблюдения у больных нелокализованным РПЖ, которых распределили в группы терапии лейпролелином, гозерелином, ЦПА и в группу, не получавшую лечения. Половая и когнитивная функции были существенно ниже у пациентов, получавших все виды антиандрогенной терапии, в то время как эмоциональный дискомфорт был значительно выше в группе больных, получавших ЦПА или не получавших никакого лечения (уровень доказательности 1b).

Прерывистая ААТ может способствовать улучшению общего качества жизни в связи с нормализацией уровня тестостерона в периоды без лечения. Однако в настоящее время такие выводы неубедительны, так как в проведенных исследованиях улучшения качества жизни не отмечалось или оно было незначительным.

Качество жизни при терапии агонистами ЛГРГ оценивалось в вышеупомянутом исследовании, в котором изучалась монотерапия бикалутамидом, с использованием опросников, включающих 10 основных параметров (либидо, половую функцию, физическую способность, эмоциональное состояние, активность, социальную функцию, ограничения активности, боль, необходимость постельного режима и общее состояние здоровья). Через 12 мес наблюдения был проведен отдельный анализ случаев метастатического и неметастатического РПЖ. У пациентов обеих категорий при применении бикалутамида отмечалось значительно более высокое качество жизни в отношении физической способности и либидо (но не половой функции), чем у пациентов, которым проводили кастрацию (уровень доказательности 1b). Вторичный анализ, включавший только пациентов с половым влечением на момент включения в исследование, установил, что в группе, в которой проводилась терапия бикалутамидом (150 мг/сут), значительно большее число пациентов сохранили половое влечение и уверенность в своей сексуальной привлекательности, чем в группе кастрации [157, 158].

Данные по качеству жизни также опубликованы в предварительном отчете Voccardo и соавт. [159], который подтверждает результаты 2 более крупных исследований, описанных выше. В группе терапии бикалутамидом либидо и эректильная функция сохранялись у большего числа пациентов.

Более того, недавно проведенное небольшое проспективное рандомизированное исследование, включившее 103 больных локализованным или местно-распространенным РПЖ, которым проводили терапию бикалутамидом (150 мг/сут) или медикаментозную кастрацию, установило, что МПКТ сохраняется через 96 нед приема бикалутамида (уровень доказательности 1b).

Наиболее частыми побочными эффектами монотерапии нестероидными антиандрогенами являются гинекомастия и болезненность молочных желез, что вызывает дисбаланс концентрации андрогенов и эстрогенов в тканях молочной железы. В исследованиях бикалутамида данные побочные эффекты отмечались в 66 и 73% случаев соответственно и привели к прекращению лечения у 16,4% больных.

12.13. Стоимость различных режимов ГТ

Недавно был проведен метаанализ и обзор литературы, которые оценили экономическую целесообразность различных видов ГТ (билатеральную орхидэктомия, ДЭС, терапию агонистами ЛГРГ, монотерапию нестероидными антиандрогенами и МАБ с применением нестероидных антиандрогенов).

Для проведения анализа была разработана сложная статистическая модель, в которой в качестве стандартного случая на начало лечения принимался пациент в возрасте 65 лет с клинически значимым локализованным рецидивным РПЖ без отдаленных метастазов и возможностью проведения динамического наблюдения на протяжении 20 лет. Проведенный анализ показал, что для мужчин, которые согласны на такую операцию, билатеральная орхидэктомия представляется наиболее экономически целесообразным видом ААТ – она предоставляет оптимальные результаты продолжительности жизни с поправкой на качество, тогда как МАБ оказалась наиболее затратным методом, предоставляющим минимальные преимущества в выживаемости при высокой относительной стоимости. Кроме того, ААТ наиболее экономически оправдана и наиболее эффективна в отношении сохранения качества жизни, если ее начинать при появлении симптомов отдаленного метастазирования [114] (уровень доказательности 1a).

В заключение следует отметить, что после начала ААТ и в случае успешных результатов (см. раздел 12.3.3) может быть рекомендовано назначение ИАБ с целью снижения стоимости лечения.

12.14. Рекомендации по применению ГТ	УД
• У больных распространенным РПЖ назначение ААТ позволяет отсрочить прогрессирование заболевания, предотвращает развитие осложнений и облегчает симптомы заболевания, но не увеличивает выживаемость	1b
• У больных распространенным РПЖ все метода кастрации в качестве монотерапии (например, орхидэктомия, ЛГРГ и ДЭС) являются равноэффективными	1b
• Монотерапия нестероидными антиандрогенами (например, бикалутамидом) является альтернативой кастрации у больных местно-распространенным РПЖ	2
• При распространенном РПЖ комбинация нестероидных антиандрогенов и кастрации (МАБ) приносит несколько лучшие результаты в отношении ОВ по сравнению с применением только кастрации, однако приводит к развитию осложнений, ухудшению качества жизни и повышению стоимости лечения	1a

<ul style="list-style-type: none"> • Прерывистая ААТ более не считается экспериментальным методом несмотря на то что результаты проспективных клинических исследований еще не опубликованы. Минимальная андрогенная блокада, напротив, остается экспериментальным методом 	2
<ul style="list-style-type: none"> • У больных распространенным РПЖ ранняя ААТ (назначаемая сразу после установления диагноза) существенно снижает риск прогрессирования заболевания и частоту развития связанных с ним осложнений по сравнению с отсроченной ААТ (назначаемой при прогрессировании симптомов заболевания). Однако ее преимущества в ОВ спорны и не связаны с увеличением показателей ОСВ 	1b
<ul style="list-style-type: none"> • Билатеральная орхидэктомия представляется наиболее экономически целесообразным методом ААТ, особенно при ее назначении после проявления симптомов метастатического прогрессирования 	3

УД – уровень доказательности.

12.15. Литература

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Feb;167(2P 2):948–51, discussion 952.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905923>
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209–23.
- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003 Feb;61(2 Suppl 1):3–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667881>
- Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975 Feb;2(1):125–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/48206>
- Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5-a-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994 Aug;152(2 Pt 1):433–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516976>
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec;56(6):1021–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751>
- Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988 Feb;61(2):143–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>
- Melton LJ 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001 Dec;76(12):1199–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11761500>
- Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002 Sep;1(2):81–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046698>
- Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1126–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4585929>
- Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977;70(12):1411–3.
- Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1703–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759>
- Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer—Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):405–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623503>
- Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J; SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220–9.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528>
15. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
 16. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000 Jun;85(9):1069–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697>
 17. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, Hubert A, Tochner Z, Gabizon A. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO* 2000. *J Clin Oncol* 2000;349:1372A.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=2&abstractID=201964
 18. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566–77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594>
 19. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003 Aug;62(2):207–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893320>
 20. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000 Apr;85(6):690–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759667>
 21. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumourigenesis. *Peptides* 1999;20(10):1247–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573298>
 22. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Apr;10(4):709–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281820>
 23. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):726–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953134>
 24. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>
 25. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Nov;58(5):756–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711355>
 26. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1670–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385>
 27. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>
 28. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker—results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):805–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538469>
 29. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1531–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>
 30. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003 Mar;91(5):455–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603397>
 31. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272>
 32. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to

- compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996;29(1):47–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821690>
33. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986 Sep;136(3):624–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2942707>
 34. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998 May;34(5):405–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592622>
 35. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven F, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):457–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
 36. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975;7(1):9–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1177459>
 37. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978 Nov;12(5):537–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/153029>
 38. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossof A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985 Mar;12(1 Suppl 1):36–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3975650>
 39. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshitl H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990 Aug;66(4):655–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2201425>
 40. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer and Leukemia Group B Study 9181. *Cancer* 2000 Feb;88(4):825–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
 41. Pavone-Macaluso M, Schröder FH, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R, Smith PH, Suci S. EORTC protocol 30761: a randomized study of nonmetastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate. European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *Prog Clin Biol Res* 1989;303:111–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2528735>
 42. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>
 43. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388026>
 44. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997 Jan;31(12):66–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>
 45. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991 Jan;146(2):377–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>
 46. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997 Jul;158(1):160–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186345>
 47. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001 Dec;58(6):1016–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744479>
 48. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003 May;169(5):1742–44.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686822>
49. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981 Apr;53(2):152–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237048>
50. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984 Aug;54(4):744–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378356>
51. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987 Feb;59(2):156–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3828712>
52. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991 Oct;18(5 Suppl 6):13–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948117>
53. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. *SIU 23rd Congress* 1994:354A.
<http://www.siu-urology.org/>
54. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayssse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32(4):391–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412794>
55. Tyrrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. *Casodex Study Group. Eur Urol* 1998;33(1):39–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471040>
56. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999 Apr;39(1):47–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221266>
57. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of ‘Casodex’ (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643663>
58. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 2001;4(4):196–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497018>
59. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708>
60. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of ‘Casodex’ (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 1):88,349A.
61. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002 Nov;42(5):481–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429158>
62. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists’ Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1865–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>
63. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists’ Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97(2):247–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
64. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, Hetherington J, Pina F, Heyns CF, Navani S, Armstrong J. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early nonmetastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years’ follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1):87–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102802>

65. Sternberg CN. Apples and oranges. Re: 7.4-year update of the ongoing bicalutamide Early Prostate Cancer (EPC) trial programme. *BJU Int* 2006 Mar;97(3):435–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469001>
66. Bolla L, Collette G, Van Tienhoven P, Warde JB, Dubois RO, Mirimanoff G, Storme J, Bernier, Kuten A, Piérart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study. Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 50th Annual Meeting. *Int Journal Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1 Suppl 1):S30–1, abstract 65.
67. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366(9485):572–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
68. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr;61(5):1285–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
69. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Bernstein G, Morris C, Armstrong J. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006 Jul;176(1):75–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753373>
70. Iversen P. Orchidectomy and oestrogen therapy revisited. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):7–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854189>
71. See WA, Tyrrell CJ; CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006 Aug;132(Suppl 1):S7–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>
72. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(14):2927–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>
73. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):808–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681525>
74. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, Morris T, Navani S. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebocontrolled, dose-response study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):106–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270340>
75. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, Francesca F, De Cobelli O, Canclini L, Gallucci M, Aragona F, Di Tonno P, Cortellini P, Martorana G, Lapini A, Boccardo F. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):238–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481335>
76. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynecomastia caused by antiandrogen monotherapy. *Lancet Oncol* 2003 Jan;4(1):30–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517537>
77. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, Cangh PV, Keuppens F, Colombeau P, Morris T, Garside L. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005 May;47(5):587–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826748>
78. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(13):2546–53.
79. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of

- treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009 Sep;104(6):800–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564>
80. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3376–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484788> (no abstract)
 81. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment No. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012, May 1999, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.5028>
 82. [No authors listed] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 Apr;355(9214):1491–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>
 83. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:D001526.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>
 84. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001 Apr;57(4):727–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306391>
 85. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Jul;95(2):361–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124837>
 86. Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001 Jun;48(1):29–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684>
 87. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3437–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889>
 88. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1645–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563310>
 89. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996 Dec;78(6):907–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014718>
 90. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996 Dec;48(6):901–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973674>
 91. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997 Jun;49(6):913–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187700>
 92. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schroder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999 Jul;40(2):105–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386471>
 93. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003 Jul;62(1):99–104.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837431>
 94. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990 Apr;50(8):2275–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
 95. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):49–59.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858>
96. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3984–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
 97. Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chinegwundoh F, Philp T, Hines J, Oliver RT. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331894>
 98. Mottet N, Goussard M, Loulidi S, Wolff J. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):131, abstract 44.
 99. Verhagen PCMS, Wissenburg LD, Wildhagen MF, Bolle WABM, Verkerk AM, Schröder FH, Bangma CH, Mickisch GH. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):206, abstract 541.
 100. Tunn UW, Canepa G, Hillger H, Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with PSArelapse after radical prostatectomy—final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial, AUO study AP 06/95, EC 507. American Urological Association 2007, abstract 600.
http://www.auanet.org/content/press/press_releases/article.cfm?articleNo=18
 101. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrienne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002 Dec;1(3):163–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046691>
 102. Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Rssel C, Altwein J. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;Part 1;25(18S), abstract 5015.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33936
 103. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1269–77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249153>
 104. Irani J, Celhay O, Hubert J, Bladou F, Ragni E, Trape G, Dor B; Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):382–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339475>
 105. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004 Dec;64(6):1182–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194>
 106. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology* 2009 Mar;18(3):237–47.
 107. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007 May;99(5):1056–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346277>
 108. Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S, Ala-Opas M, Taari K, Tammela TL; FinnProstate Group. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008 Sep;180(3):915–9; discussion 919–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635219>
 109. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galetti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):738–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662079>
 110. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, Johnson HJ, Guess BW, Lam RY. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 2006 May;175(5):1673–8.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600727>
111. Wang Y, Gupta S, Hua V, Ramos-Garcia R, Shevrin D, Jovanovic BD, Nelson JB, Wang Z. Prolongation of off-cycle interval by finasteride is not associated with survival improvement in intermittent androgen deprivation therapy in LNCaP tumor model. *Prostate* 2010 Feb 1;70(2):147–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19739129>
 112. Di Silverio F, Sciarra A, Gentile V. Etoricoxib and intermittent androgen deprivation therapy in patients with biochemical progression after radical prostatectomy. *Urology* 2008 May;71(5):947–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279940>
 113. Figg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes H, Wright JJ, Sartor O, Dahut WL. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation. *J Urol* 2009 Mar;181(3):1104–13; discussion 1113.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167733>
 114. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov;92(21):1731–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
 115. [No authors listed] Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):235–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
 116. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec;341(24):1781–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
 117. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
 118. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):344–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
 119. Wong Y, Freedland S, Hudes G, Mitra N, Montagnet C, Armstrong K. Androgen deprivation therapy (ADT) for node positive prostate cancer. *ASCO Annual Meeting 2007;Part 1;25(18S): abstract 5061*.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=34790
 120. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr;24(12):1868–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
 121. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998 Jun;159(6):2030–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598512>
 122. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar;49(4):937–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>
 123. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
 124. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>
 125. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2208–15.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>
126. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulonguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989 Aug;321(7):413–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503723>
127. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 Aug;321(7):419–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503724>
128. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003 Jun;2(1):41–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046683>
129. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, Vaughn DJ, Coyne JC; University of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, PA. The influence of fatigue and hot flashes on the quality of life in prostate cancer patients. 2001 ASCO Meeting, 12–15 May, San Francisco, USA, p. 1594.
<http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/>
130. Steiner MS, Raghov S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 2003 May;21(1):31–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756492>
131. Smith MR. Complementary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001 Jun;15(3):559–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525297>
132. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flashes. Doubleblind cross-over trial. *Lancet* 1983 Dec;2(8363):1336–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6139671>
133. Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, Yura M, Kusaba Y, Hayashi M, Iwasaki S, Hakariya H, Hara T, Kanetake H. Hot flashes during androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogen for prostate cancer. *Urology* 2009 Mar;73(3):635–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038426>
134. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ Jr, Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999 Jul;162(1):98–102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379749>
135. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):147–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436>
136. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, Petersson B, Hammar M. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flashes in men with prostate cancer—a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):156–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761>
137. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Laviaseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001 Dec;19(23):4280–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510>
138. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):62–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945543>
139. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jan;175(1):136–9; discussion 139.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>
140. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhane J, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000 Mar;48(3):283–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054>
141. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2008–12.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>
142. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Mar;25(9):1038–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>
143. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):508–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501>
144. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009 Nov 13 [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210>
145. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. Survival benefit with oral sodium clodronate in metastatic but not localised prostate cancer: long-term results of MRC PR04 & PR05. 2009 ASCO meeting, Orlando, FL, Genitourinary Cancers Symposium, abstract 6.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=64&abstractID=20143
146. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug;361(8):745–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656>
147. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004;63(4):742–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072892>
148. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr;91(4):1305–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
149. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3979–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
150. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Sep;24(27):4448–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>
151. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS; and the Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007 Oct;110(7):1493–500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815>
152. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):816–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>
153. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
154. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Einsenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998 Oct;90(20):1537–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790546>
155. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1743–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
156. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001 Sep;19(17):3750–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098>
157. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for

non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. BJU Int 2004 May;93(7):975–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142146>

158. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int 2001 Jan;87(1):47–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992>
159. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditunno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol 1999 Jul;17(7):2027–38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254>
160. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. J Urol 2004 Jun;171(6 Pt 1):2272–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801>

13. КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РПЖ

Стадия РПЖ	Метод лечения	Примечания	СР
T1a	Активное наблюдение	Стандартный метод лечения для больных с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями и ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет. Больным с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет рекомендуется проведение ТУР ПЖ и биопсии для уточнения стадии РПЖ	В
	РПЭ	Возможный вариант лечения для молодых пациентов с длительной ожидаемой продолжительностью жизни и низкодифференцированной опухолью	В
	ЛТ	Возможный вариант лечения для молодых пациентов с длительной ожидаемой продолжительностью жизни, особенно при низкодифференцированной опухоли. Повышенный риск осложнений у пациентов после ТУР ПЖ, особенно при проведении внутритканевой лучевой терапии	В
	ГТ	Не рекомендована	А
	Комбинированная терапия	Не рекомендована	А
T1b–T2b	Активное наблюдение	Возможный вариант лечения для больных РПЖ стадии сT1c–сT2a с уровнем ПСА < 10 нг/мл, суммой баллов по Глиссону ≤ 6, ≤ 2 положительных биоптатов, ≤ 50% опухоли в каждом биоптате. Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет. Пациенты, которые стремятся избежать осложнений, связанных с лечением РПЭ	В
	РПЭ	Стандартный метод лечения для больных с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением	А
	ЛТ	Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением. Пациенты, которым противопоказана хирургическая операция. Не показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни 5–10 лет и низкодифференцированной опухолью (рекомендована комбинированная терапия (см. ниже))	В
	Брахитерапия	Низкодозная брахитерапия может назначаться пациентам с РПЖ группы низкого риска, пациентам с объемом предстательной железы ≤ 50 мл и оценкой качества жизни по шкале IPSS ≤ 12	В
	ГТ	Паллиативная терапия для больных с выраженной симптоматикой, которым не показано радикальное лечение	С
		Терапия антиандрогенами считается менее эффективной, чем выжидательная тактика, и не рекомендована	А
	Комбинированная терапия	У больных группы высокого риска НГТ и сопутствующая ГТ + ЛТ приводят к повышению ОВ	А

Т3–Т4	Выжидательная тактика	Возможный вариант лечения для пациентов с бессимптомным течением РПЖ стадии Т3, высоко- и умеренно-дифференцированной опухолью и ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет, которым не показано местное лечение	С
	РПЭ	Возможный вариант лечения для пациентов с бессимптомным течением РПЖ стадии Т3а, уровнем ПСА < 20 нг/мл, суммой баллов по Глисону при биопсии ≤ 8 и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет	С
	ЛТ	Стадия Т3 с ожидаемой продолжительностью жизни > 5–10 лет. Отмечено, что повышение дозы > 74 Гр приносит положительные результаты. Рекомендуется применять в комбинации с ГТ (см. ниже)	А
	ГТ	Пациенты с выраженными симптомами, распространенным РПЖ стадии Т3–Т4, повышенным уровнем ПСА (> 25–50 нг/мл) и временем удвоения ПСА < 1 года. По желанию пациента. Больные с сопутствующей патологией и физически ослабленные пациенты	А
	Комбинированное лечение	ОВ увеличивается при проведении сопутствующей и адъювантной ГТ (3 года) в комбинации с ДЛТ	А
		НГТ + РПЭ: нет показаний	В
N+, M0	Выжидательная тактика	Пациенты без симптомов заболевания. По желанию пациента (уровень ПСА < 20–50 нг/мл), время удвоения ПСА > 12 мес. Требуется тщательного наблюдения	В
	РПЭ	Возможный вариант лечения для больных с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, как часть комбинированного лечения	С
	ЛТ	Возможный вариант для пациентов, отобранных строго по показаниям, с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, обязательно применять в комбинации с адъювантной андрогенной блокадой (3 года)	С
	ГТ	Стандартный метод лечения при РПЖ стадии N > N1	А
	Комбинированная терапия	Нестандартный метод лечения. По желанию пациента	В
M+	Выжидательная тактика	Не стандартный метод лечения. Может снижать выживаемость/вызывать больше осложнений, чем ранняя ГТ. Требуется тщательного наблюдения	В
	РПЭ	Не рекомендована	С
	ЛТ	Не является радикальным методом лечения; возможный вариант лечения в комбинации с андрогенной блокадой для лечения местных симптомов РПЖ	С
	ГТ	Стандартный метод лечения. Назначение ГТ обязательно у пациентов с наличием симптомов заболевания	А

СР – степень рекомендации.

14. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.1. Определение

Под радикальным лечением понимается РПЭ или лучевая терапия при помощи наружного или внутритканевого облучения или комбинация этих методов. Альтернативные методы лечения, которые не до конца разработаны (например, ВИСУЗ), не имеют четкого достоверного порогового значения ПСА для определения биохимического рецидива, однако в целом соответствуют нижеизложенным рекомендациям.

14.2. Для чего необходимо наблюдение?

Первый вопрос, который требует ответа: стоит ли проводить последующее наблюдение, если рецидивы после радикального лечения развиваются так часто? Ответ на этот вопрос однозначный: да. Рецидивы болезни у значительного числа больных, которые получали радикальное лечение, направленное на выздоровление, развиваются в разные временные периоды после проведения первоначального лечения.

Второй вопрос, на который необходимо дать ответ: зачем необходимо проводить последующее наблюдение? Основания могут быть различными и зависеть от проведенного лечения, возраста больного, сопутствующих заболеваний и пожеланий больного. В целом после радикального лечения пациентов необходимо наблюдать с учетом любого из следующих оснований:

- внимательное отношение к больному;
- возможность проведения радикального лечения 2-й линии;
- возможность проведения ранней ГТ после прогрессирования заболевания;
- в рамках проводимого клинического исследования.

Тактика лечения при рецидиве после первичного лечения рассматривается в разделе 16.

14.3. Как проводить последующее наблюдение?

Процедуры, назначаемые во время последующих визитов, зависят от клинической ситуации. Обследования, приведенные ниже, используются в клинической практике для выявления повышения уровня ПСА или остаточной опухоли. Определение уровня ПСА и ПРИ – единственные тесты, которые необходимо проводить регулярно. При каждом визите необходимо делать записи в истории болезни, которые должны отражать психологические аспекты, признаки прогрессирования заболевания и осложнения, связанные с лечением. Обследования, используемые для оценки связанных с лечением осложнений, должны назначаться индивидуально и они не входят в рамки данных рекомендаций. Ниже рассматриваются обследования, наиболее часто используемые для наблюдения за опухолевым процессом после радикального хирургического или лучевого лечения.

14.3.1. Мониторинг уровня ПСА

Измерение уровня ПСА – это основополагающий аспект наблюдения после радикального лечения. Возможные результаты лечения при РПЭ и лучевой терапии неодинаковы, однако после обоих методов биохимический рецидив практически всегда проявляется раньше, чем клинический, причем в некоторых случаях – на много лет [1–5]. Перед назначением терапии 2-й линии, если она проводится только в связи с биохимическим прогрессированием, рекомендуется подтверждать результат единичного повышения уровня ПСА в сыворотке крови при помощи повторных анализов.

14.3.2. Определение биохимического прогрессирования

Уровень ПСА, при котором определяется биохимическое прогрессирование, различается в случае РПЭ и ЛТ. После позадилоной РПЭ 2 последовательных показателя, равных 0,2 нг/мл или выше, являются общепринятым критерием определения рецидива РПЖ в международной клинической практике [6, 7]. Некоторые авторы предлагают использовать еще более высокий пороговый уровень – 0,4 нг/мл – для более точного определения больных с высоким риском клинического прогрессирования [5]. Показано, что пациенты с уровнем ПСА 0,1–0,2 нг/мл после РПЭ не имеют в дальнейшем ни клинических, ни биохимических признаков прогрессирования заболевания [8]. Поэтому проведение сверхчувствительного анализа на уровень ПСА не оправдано при рутинном наблюдении после РПЭ [4]. Если проводимые в настоящий момент рандомизированные исследования подтвердят, что ранняя (при уровне ПСА < 0,2 нг/мл) адъювантная терапия после РПЭ повышает выживаемость больных, это положение будет пересмотрено.

Что касается лучевой терапии, то до недавнего времени, согласно рекомендации ASTRO 1996 г. определение биохимического рецидива подразумевало 3 последовательных увеличения уровня ПСА [9]. В 2006 г. на Конференции по достижению консенсуса RTOG-ASTRO было принято новое определение биохимического рецидива после ЛТ, основной целью которого являлось установление более точного соответствия между биохимическими показателями и клиническим исходом. Новое определение рецидива после ЛТ – это повышение уровня ПСА на 2 нг/мл относительно надира (наименьшего уровня) ПСА после терапии [10]. Этот критерий применяется независимо от проведения ГТ.

После ВИЗУС и криотерапии использовался ряд различных критериев определения биохимического рецидива [11]. Большинство из них основано на пороговом уровне ПСА около 1 нг/мл с последующим подтверждением результатов при помощи биопсии. Однако на данный момент не подтверждено достоверное соотношение ни одного из критериев с клиническим прогрессированием и выживаемостью, поэтому невозможно дать четкие рекомендации по определению биохимического рецидива.

14.3.3. ПСА-мониторинг после РПЭ

Предполагают, что ПСА не определяется в сыворотке через 6 нед после успешно проведенной РПЭ [12]. Постоянно увеличивающийся уровень ПСА свидетельствует о том, что в организме сохранены ткани, производящие ПСА. У больных, которым была выполнена РПЭ, это говорит об остаточной опухоли, причиной которой могут быть микрометастазы, ранее не обнаруженные (возможно, они не могли быть обнаружены), или положительный хирургический край.

Быстрое повышение уровня ПСА (высокая скорость прироста, короткое время удвоения) свидетельствует о наличии отдаленных метастазов, в то время как более медленное и позднее увеличение концентрации ПСА более вероятно означает развитие местного рецидива заболевания. Период до развития биохимического рецидива и степень дифференцировки опухоли – также важные прогности-

ческие факторы, определяющие местный и системный рецидив [13, 14]. При неопределяемом уровне ПСА отмечались случаи местного рецидива и отдаленное метастазирование. Такие случаи встречаются крайне редко и возникают преимущественно у пациентов с неблагоприятным прогнозом (недифференцированной опухолью) [15, 16].

Это означает, что у пациентов с относительно благоприятной патологией ($< pT3, pN0$, суммой баллов по Глиссону < 8) анализ на уровень ПСА, вместе с историей болезни, является достаточным основанием для определения рецидива после РПЭ.

14.3.4. ПСА-мониторинг после ЛТ

После ЛТ уровень ПСА снижается более медленно, чем после РПЭ. Данные об оптимальном пороговом уровне ПСА после ЛТ несколько противоречивы. Если надир ПСА составляет $< 0,5$ нг/мл, это может свидетельствовать о благоприятном прогнозе [17]. Интервал до достижения надира ПСА может быть очень длинным и иногда достигать 3 лет и более. В настоящее время свидетельством биохимического рецидива после ЛТ считается повышение уровня ПСА более чем на 2 нг/мл относительно надира [10]. Помимо этого, было установлено, что после ЛТ время удвоения ПСА соотносится с локализацией рецидива: у пациентов с местным рецидивом время удвоения ПСА составляло 13 мес, а при отдаленном метастазировании – 3 мес [18].

14.3.5. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ)

ПРИ производится с целью обнаружения признаков местного рецидива заболевания. Однако после радикального лечения, особенно после ЛТ, очень трудно интерпретировать результаты ПРИ. Обнаружение новых узлов является основанием для подозрения местного рецидива.

Как упоминалось выше, местный рецидив заболевания после радикального лечения возможен без сопутствующего повышения уровня ПСА [15, 16]. Однако это было отмечено только у больных с неблагоприятным прогнозом, т.е. с недифференцированной опухолью. Таким образом, измерение уровня ПСА и ПРИ составляет наиболее эффективную комбинацию при первичном обследовании в ходе наблюдения пациента после РПЭ и ЛТ, а в случаях с благоприятным прогнозом достаточно только анализа на уровень ПСА.

14.3.6. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и биопсия

В клинической практике ТРУЗИ и биопсия не проводятся при последующем наблюдении больных с отсутствием симптоматики и в настоящее время в отдельных случаях выполняются только после биохимического рецидива. ТРУЗИ может быть использовано как самостоятельный диагностический метод, однако в большинстве случаев его необходимо проводить в сочетании с биопсией для определения наличия местного рецидива заболевания. Биопсия выполняется с целью патоморфологического подтверждения диагноза местного рецидива. Это исследование целесообразно, только если подтверждение местного рецидива влияет на выбор лечения (более детальное описание см. в разделе 16).

14.3.7. Остеосцинтиграфия

Цель сканирования костей – обнаружение метастазов в скелете. В клинической практике его проведение не рекомендуется при наблюдении больных без симптомов заболевания, но может назначаться больным с повышенным уровнем ПСА, у которых результаты исследования способны повлиять на выбор тактики лечения. Остеосцинтиграфию также следует назначать пациентам с симптомами заболевания в костях, так как метастатическое поражение может возникать даже при неопределяемом уровне ПСА [15, 16].

14.3.8. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

В клинической практике КТ или МРТ не применяется при наблюдении пациентов с бессимптомным течением заболевания. Они могут проводиться в отдельных случаях для уточнения диагноза после биохимического рецидива перед тем, как принять решение о тактике лечения (см. раздел 16).

14.4. Когда проводить последующее наблюдение?

Рецидив после лечения РПЖ, как правило, развивается рано, несмотря на то, что клинические симптомы могут проявиться только спустя годы.

Поэтому больных необходимо обследовать более тщательно в течение первых лет после лечения, когда риск заболевания наиболее высок. Проводить анализ на уровень ПСА, делать записи в истории болезни и проводить ПРИ рекомендуется со следующими интервалами: через 3, 6 и 12 мес после операции, далее 1 раз в 6 мес до 3 лет после операции и затем ежегодно.

Основная цель первых клинических визитов – определить наличие осложнений, связанных с лечением, и помочь больным адаптироваться после лечения. Схему наблюдения можно корректировать с учетом характеристик опухоли и состояния больного. Например, пациентам с низкодифференцированной опухолью и местно-распространенным процессом или положительным хирургическим краем можно назначать обследование чаще, чем пациентам с высокодифференцированной или интракапсулярной

опухолью или с отрицательным хирургическим краем. Пожилой возраст пациента и сопутствующие возрастные заболевания при отсутствии симптомов прогрессирования РПЖ могут означать, что проведение последующего наблюдения нецелесообразно.

14.5. Рекомендации по наблюдению после радикального лечения

	СР
• В клинической практике при последующем наблюдении больных с отсутствием симптомов заболевания рекомендуется использовать ведение истории болезни и анализ на уровень ПСА в сыворотке крови в сочетании с ПРИ. Эти мероприятия следует проводить через 3, 6 и 12 мес после лечения, далее 1 раз в 6 мес до 3 лет после лечения и затем ежегодно	В
• После РПЭ уровень ПСА в сыворотке крови > 0,2 нг/мл может свидетельствовать об остаточной опухоли или рецидиве заболевания	В
• После лучевой терапии достоверным показателем прогрессирования или рецидива заболевания является не определенный пороговый уровень ПСА, а повышение уровня ПСА более чем на 2 нг/мл относительно надира	В
• Наличие пальпируемого узла и повышение уровня ПСА в сыворотке крови могут свидетельствовать о местном рецидиве	В
• Подтверждение местного рецидива при помощи ТРУЗИ и биопсии рекомендуется, только если это может повлиять на тактику лечения. В большинстве случаев нет необходимости в выполнении ТРУЗИ и биопсии перед назначением лечения 2-й линии	В
• Метастазы могут быть обнаружены при помощи КТ/МРТ малого таза или остеосцинтиграфии. У больных с отсутствием симптоматики эти исследования могут не выполняться, если уровень ПСА в сыворотке крови менее 120 нг/мл, но данных, подтверждающих это, недостаточно	С
• В клинической практике не рекомендуется назначать остеосцинтиграфию больным без симптомов заболевания. Если у пациента появляются боли в костях, можно назначить остеосцинтиграфию независимо от уровня ПСА	В

СР – степень рекомендации.

14.6. Литература

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001 Aug;28(3):555–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
2. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. J Urol 2002 Aug;168(2):536–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131304>
3. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol 2005 Mar;173(3):797–802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>
4. Taylor JA III, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. BJU Int 2006 Sep;98(3):540–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925750>
5. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 2006 Aug;24(24):3973–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
6. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004 Apr;58(4):382–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124>
7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000 Jun;163(6): 1632–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
8. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. Urology 1996 Jun;47(6):878–81.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677580>
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):1035–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
 10. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GE, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul;65(4):965–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
 11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):927–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
 12. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989 May;141(5):1076–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795>
 13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649–59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
 14. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
 15. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2128–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474>
 16. Leibman BD, Dilliougugil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995 Dec;76(12):2530–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625081>
 17. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar;64(4):1140–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506>
 18. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1412–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843>
 19. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol* 2005 Aug;48(6):906–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322>

15. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

15.1. Введение

В большинстве случаев ГТ назначается пациентам, у которых первичным диагнозом был метастатический или местно-распространенный РПЖ. Это влияет на выбор схемы последующего наблюдения, поскольку биохимический рецидив часто сопровождается быстрым прогрессированием симптоматики.

15.2. Цель последующего наблюдения

Основными задачами последующего наблюдения этих пациентов являются:

- контроль эффективности проводимого лечения;
- обеспечение соблюдения пациентом схемы лечения;
- выявление возможных осложнений эндокринной терапии;
- корректировка схемы паллиативного и симптоматического лечения при развитии андрогеннезависимого РПЖ.

Следует отметить, что необходимо оценивать целесообразность назначения дополнительного обследования при различных стадиях РПЖ во избежание проведения необоснованных исследований и чрезмерных социально-экономических затрат. В то же время строгое следование рекомендациям по последующему наблюдению целесообразно только в том случае, если при выявлении прогрессирования заболевания больному может быть назначено эффективное лечение. В настоящее время нет четкого ответа на вопрос о сроках назначения негормонального лечения больным ГР РПЖ, в связи с этим схему наблюдения этих больных следует определять индивидуально. На основании имеющихся данных, для больных после ГТ невозможно определить строгие рекомендации по проведению наблюдения.

15.3. Методы последующего наблюдения

15.3.1. Мониторинг ПСА

Уровень ПСА является достаточно достоверным критерием для определения течения метастатического РПЖ.

Прогностическая ценность уровня ПСА, используемого в последние десятилетия при динамическом наблюдении больных РПЖ, заключается в прогнозировании продолжительности положительного эффекта эндокринной терапии с учетом начального уровня ПСА (уровень до проведения терапии) или снижения уровня ПСА в течение первых 3–6 мес [1, 2].

Начальный уровень ПСА может свидетельствовать о распространенности метастатического поражения, хотя некоторые низкодифференцированные опухоли не продуцируют ПСА. В публикациях рассматриваются также другие аспекты прогностической ценности начального уровня ПСА, который можно использовать не только для прогнозирования длительности положительного результата лечения [3].

Изменение уровня ПСА также является индикатором эффективности лечения у больных, у которых на фоне ГТ впервые диагностирован метастатический РПЖ. Более благоприятный прогноз выживаемости отмечается при наименьшем абсолютном значении уровня ПСА ($< 0,2$ нг/мл) по сравнению с уровнем ПСА $0,2$ – $4,0$ нг/мл или $> 4,0$ нг/мл [4]. Эти данные также подтверждаются результатами исследований, включающих больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ [5, 6]. Изменение уровня ПСА в ответ на лечение также служит важным прогностическим фактором у больных, которым назначается ГТ в связи с повышением уровня ПСА после радикального лечения (РПЭ, ДЛТ). У пациентов с наибольшим снижением уровня ПСА отмечались лучшие показатели выживаемости [7, 8].

Несмотря на пользу определения уровня ПСА для оценки результатов лечения у отдельных больных, роль ПСА как индикатора эффективности лечения в клинических исследованиях неоднозначна [9]. После первоначального положительного ответа на ГТ необходимо регулярно проводить обследование пациентов с целью обнаружения и лечения ГР РПЖ, поскольку клиническое прогрессирование у пациентов с РПЖ стадии М1 развивается в среднем через 12–18 мес после начала терапии. Доказано, что регулярное измерение уровня ПСА у больных с бессимптомным течением позволяет своевременно выявить биохимическое прогрессирование, так как повышение уровня ПСА, как правило, опережает появление клинической симптоматики на несколько месяцев. Однако необходимо отметить, что уровень ПСА не является достоверным показателем развития ГР РПЖ и его измерение не может служить единственным методом обследования при последующем наблюдении. В некоторых случаях отмечалось появление клинической симптоматики (наиболее часто – боли в костях) при нормальном уровне ПСА.

15.3.2. Контроль креатинина, гемоглобина и функции печени

Контроль уровня креатинина является целесообразным, так как он позволяет выявить обструкцию верхних мочевыводящих путей при метастатическом РПЖ и определить показания для выполнения чрескожной нефростомии или стентирования мочеточников.

Контроль уровня гемоглобина и функции печени позволяет выявить прогрессирование заболевания и/или осложнений ГТ, что может служить показанием для прекращения лечения (например, токсическое поражение печени на фоне приема нестероидных антиандрогенов). Необходимо принять во внимание, что при андрогенной блокаде возможно снижение уровня гемоглобина примерно на 20% [10].

Для наблюдения больных со стадией М1b можно использовать анализ на уровень щелочной фосфатазы и ее костных изоферментов. Эти маркеры имеют преимущества перед ПСА, так как их уровень не меняется под влиянием ГТ. Необходимо учитывать, что увеличение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови может также возникать на фоне остеопороза, вызванного андрогенной блокадой [11]. В таком случае целесообразно провести анализ на уровень костных изоферментов щелочной фосфатазы.

15.3.3. Остеосцинтиграфия, УЗИ и рентгенография грудной клетки

В клинической практике больным с бессимптомным течением с нормальным уровнем ПСА не следует назначать регулярное прохождение остеосцинтиграфии, так как прогрессирование заболевания более точно определяется анализом на уровень ПСА, который к тому же является менее затратным [12–14]. Кроме того, интерпретация остеосцинтиграмм в ряде случаев затруднительна, а появление новых оча-

гов накопления радиофармпрепарата или отрицательная динамика со стороны ранее выявленных очагов у таких больных не ведет к смене тактики лечения.

В случаях, когда существуют клинические или лабораторные показатели прогрессирования заболевания, можно назначить рентгенографию грудной клетки или УЗИ почек и печени. Выбор определенного вида диагностического исследования должен основываться на клинической картине. Следует отметить, что использование этих методов в клинической практике для обследования пациентов этой категории не рекомендуется. При ГР РПЖ следует назначать обследования индивидуально с целью сохранения должного качества жизни пациента.

При длительной ААТ может быть целесообразно контролировать МПКТ (уровень достоверности 3), основываясь на первичном Т-индексе [15]: при Т-индексе < 1,0 исследование выполняют 1 раз в 2 года и ежегодно – при уровне Т-индексе от 1,0 до 2,5 (при отсутствии других факторов риска).

В других случаях необходимо назначать соответствующее лечение в начале ААТ.

15.4. Контроль уровня тестостерона

При проведении терапии агонистами ЛГРГ у большинства пациентов достигается кастрационный уровень тестостерона (< 20 нг/дл). Однако примерно в 13–38% случаев эта терапевтическая цель не достигается, а у 2–17% пациентов уровень тестостерона не опускается ниже 50 нг/дл [16–18]. Кроме того, у некоторых пациентов при длительной терапии агонистами ЛГРГ может отмечаться повышение уровня тестостерона в ответ на очередное введение препарата (acute on-chronic effect) [19]. Повышение уровня тестостерона также может наблюдаться в любой момент во время терапии, что случается у 2–13% пациентов, получающих агонисты ЛГРГ [20–22].

В настоящее время недостаточно данных об оптимальном уровне тестостерона, необходимого для эффективного лечения РПЖ. В недавних исследованиях было отмечено, что более низкий уровень тестостерона указывает на более эффективные результаты лечения.

Исследование, включавшее 73 пациента с неметастатическим РПЖ, которым была назначена антиандрогенная блокада ЛГРГ [23], показало, что у пациентов, у которых отмечались подъемы уровня тестостерона, не связанные с введением препарата, были более низкие показатели ВБР. Среднее время до развития гормоннезависимого РПЖ у пациентов с повышением уровня, не связанными с введением препарата (повышение > 32 нг/дл) составляло 88 мес (95% ДИ: 55–121), тогда как у пациентов без таких выбросов – 137 мес (95% ДИ: 104–170) ($p < 0,03$). В ретроспективном многовариантном анализе серии случаев, включавшем 129 пациентов с метастатическим РПЖ, которым была назначена терапия ЛГРГ, через 6 мес наблюдения отмечалась четкая взаимосвязь между риском смерти и уровнем тестостерона в сыворотке крови [24].

С учетом этих данных во время терапии ЛГРГ, кроме анализа на уровень ПСА, рекомендуется также проводить анализ на уровень тестостерона в сыворотке. Интервалы проведения анализа на уровень тестостерона четко не определены. Первое измерение уровня тестостерона следует проводить через 1 мес после начала терапии ЛГРГ с целью определения надира тестостерона перед очередным введением препарата. Анализ на уровень тестостерона через 6 мес после начала терапии может позволить оценить эффективность лечения и удостовериться, что поддерживается кастрационный уровень тестостерона. Если уровень тестостерона поднимается выше кастрационного, можно перейти на другой препарат ЛГРГ или провести орхидэктомию.

У пациентов с повышенным уровнем ПСА и/или клиническими признаками прогрессирования заболевания, необходимо обязательно проводить анализ на уровень тестостерона, чтобы подтвердить гормонрезистентное состояние.

15.5. Контроль осложнений, связанных с нарушением обмена веществ

ААТ является эффективной у пациентов с РПЖ, однако имеет более широкий ряд осложнений, чем предполагалось ранее. Наиболее распространенными побочными эффектами низкого уровня тестостерона являются приливы, снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия и уменьшение МПКТ. Кроме того, как показали результаты недавних исследований, у мужчин с низким уровнем тестостерона значительно чаще развиваются осложнения, связанные с обменом веществ, таких как инсулиновая резистентность [25–27] артериальная ригидность [25, 26], диабет [28–30], метаболический синдром [31, 32]. Короткий курс ААТ (3–6 мес) приводит к развитию инсулиновой резистентности [25–27], тогда как длительный курс ААТ (12 мес и более) может вызвать гипергликемию и клинически выраженный диабет [29].

Как показали исследования, метаболический синдром развивается у более 50% пациентов, проходящих длительный курс ААТ, что подвергает их более высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений [33]. У мужчин с метаболическим синдромом почти в 3 раза возрастает риск смерти от ишемической болезни сердца [34], которая в настоящее время стала самой распространенной причиной смерти среди больных РПЖ, даже опережая смертность от рака [35].

С учетом этих результатов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и пациентам старше 65 лет рекомендуется консультация кардиолога перед началом курса ААТ. Всех пациентов следует обследовать на наличие диабета при помощи анализа на уровень глюкозы в крови натощак и

гликогемоглобина (до начала терапии и затем 1 раз в 3 мес). В отдельных случаях необходимо проведение глюкозотолерантного теста. Больным с нарушением толерантности к глюкозе и/или диабетом следует назначить консультацию эндокринолога. Пациентам, проходящим курс ААТ, следует рекомендовать изменить образ жизни (диета, физические нагрузки, прекращение курения и т.п.) и назначать лечение имеющихся заболеваний, таких как диабет, гиперлипидемия и/или гипертензия [36, 37]. Всем пациентам, проходящим длительный курс ААТ, рекомендуется регулярно проводить анализ на уровень глюкозы в крови натощак, анализ липидного спектра крови и измерять артериальное давление. У больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо оценить соотношение риска и эффективности ААТ, особенно при возможности отсрочить начало ААТ [38, 39].

15.6. Когда проводить последующее наблюдение

Рекомендуется проводить контрольное обследование через 3 и 6 мес после начала ГТ.

Схема наблюдения должна определяться индивидуально, а больному следует рекомендовать при возникновении тревожных симптомов обращаться к врачу.

15.4.1. Больные со стадией M0

При положительных результатах лечения, т.е. улучшении клинической картины, хорошем психологическом состоянии, соблюдении схемы лечения и при уровне ПСА < 4 нг/мл, следует проводить контрольное обследование 1 раз в 6 мес.

15.4.2. Больные со стадией M1

При положительных результатах лечения, т.е. улучшении клинической картины, хорошем психологическом состоянии, соблюдении схемы лечения и при уровне ПСА < 4 нг/мл, следует проводить контрольное обследование 1 раз в 6 мес. Больным следует сообщить о клинических симптомах компрессии спинного мозга и рекомендовать при их появлении немедленно обратиться к врачу.

15.4.3. Гормонорезистентный РПЖ

Больным, у которых заболевание прогрессирует и которые не отвечают на лечение согласно приведенным здесь критериям, необходима индивидуальная схема наблюдения.

15.7. Рекомендации по проведению наблюдения после ГТ

Рекомендации	СР
Больные должны пройти первое обследование через 3 и 6 мес после начала лечения. Минимум обследования должен включать в себя анализ на уровень ПСА, ПРИ, анализ на уровень тестостерона и тщательное изучение симптомов с целью определить результаты и побочные эффекты лечения	В
Схему наблюдения следует определять индивидуально с учетом симптомов заболевания, прогностических факторов и проводимого лечения	С
У больных со стадией M0 и положительными результатами лечения следует проводить контрольное обследование 1 раз в 6 мес, включающее как минимум заполнение истории болезни, ПРИ и анализ на уровень ПСА в сыворотке крови	С
У больных со стадией M1 и положительными результатами лечения обследование следует проводить контрольное обследование через 3–6 мес после начала лечения. Минимум обследования включает заполнение истории болезни, ПРИ, анализ на уровень ПСА в сыворотки крови. Кроме того, как правило, дополнительно проводятся анализы на уровень гемоглобина, а также уровень креатинина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови	С
Больным (особенно со стадией M1b) следует сообщить о клинических симптомах компрессии спинного мозга	С
При прогрессировании заболевания или если отсутствуют положительные результаты лечения, необходимо скорректировать схему наблюдения	
Не рекомендуется проводить регулярное обследование с помощью методов визуального обследования пациентов, у которых не наблюдается прогрессирования заболевания	В

СР – степень рекомендации.

15.8. Литература

1. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol 1987 Nov;138(5):1181–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2444720>

2. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989;4:323–8.
3. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993 Nov;20(4):749–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505983>
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford DE, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3984–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
5. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep;168(3):995–1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187207>
6. Collette L, de Reijke TM, Schröder FH; EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):182–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875936>
7. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Cote K, Sun L, Lubeck D, Renshaw AA, Loffredo M, Chen M. Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Natl Cancer Inst* 2004 Apr;96(7):509–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069112>
8. Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005 Sep;23(27):6556–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170163>
9. Collette L, Burzykowski T, Carroll KJ, Newling D, Morris T and Schroder FH. Is prostate antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. *J Clin Oncol* 2005 Sep;23(25):6139–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135480>
10. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997 Jun;79(6):933–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202563>
11. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):101–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461>
12. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep;70(3):295–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920>
13. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 May;145(5):907–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707989>
14. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992;65(778):861–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384917>
15. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(5):392–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551>
16. Tombal B, Berges R. Corrigendum to: How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? [*Eur Urol Suppl* 4/8 (2005) 30-6]. *Eur Urol* 2006;49(5):937.
17. Morote J, Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Cecchini L, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888418>
18. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):54–8; discussion 58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314038>
19. Sharifi R, Browneller R; Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep;168(3):1001–4.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187208>
20. Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004 Dec;64(6):1177–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596193>
21. Fontana D, Mari M, Martinelli A, Boccafoschi C, Magno C, Turriziani M, Maymone SS, Cunico SC, Zanollo A, Montagna G, Frongia M, Jacobellis U. 3-month formulation of goserelin acetate ('Zoladex' 10.8-mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian, open, multicenter trial. *Urol Int* 2003;70(4):316–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740498>
22. Khan MS, O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998;60(1):33–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519419>
23. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>
24. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010 Mar 1;105(5):648–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747358>
25. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep;86(9):4261–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549659>
26. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003 Feb;104(2):195–201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546642>
27. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
28. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000 Apr;23(4):490–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857940>
29. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006 Feb;106(3):581–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388523>
30. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology* 2007 Dec;70(6):1104–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158027>
31. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111517>
32. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2618–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687322>
33. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3979–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
34. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537>
35. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2285–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804>
36. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic

- risk for atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2008 Jun;93(6):2042–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349064>
37. Mohile SG, Mustian K, Bylow K, Hall W, Dale W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. Crit Rev Oncol Hematol 2009 Jun;70(3):235–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952456>
38. Schwandt A, Garcia JA. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. Curr Opin Urol 2009 May;19(3):322–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318949>
39. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2009 May;181(5):1998–2006; discussion 2007–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>

16. ЛЕЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

16.1. Введение

РПЭ и ДЛТ являются традиционными методами лечения локализованного РПЖ. Развитие хирургической техники позволило улучшить эффективность терапии, а совершенствование лучевой терапии позволило снизить процент смертности и токсические эффекты вследствие лечения. Однако все еще остается значительный риск рецидива рака после окончания терапии. От 27 до 53% всех больных, подвергающихся ЛТ или РПЭ, переживают местный рецидив или генерализацию процесса на протяжении 10 лет после начальной терапии, а 16–35% больных проходят 2-ю линию терапии на протяжении 5 лет после начальной терапии [1–6].

16.2. Определения

16.2.1. Определение неблагоприятного исхода

Ранее неблагоприятным исходом считался рецидив, определяемый с помощью ПРИ, либо развитие метастазирующих опухолей. Сейчас неблагоприятным исходом считается увеличение уровня ПСА, поскольку исследования Round и соавт. [7] показали, что ни у одного пациента, наблюдаемого на протяжении 5 лет, не развился рецидив без сопутствующего повышения уровня ПСА.

Уровень ПСА, который является индикатором неблагоприятного исхода, отличается у пациентов после РПЭ и ДЛТ. Международным критерием развития рецидива заболевания после ретролобовой РПЭ являются 2 последовательных повышения уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл [6, 8]. Однако наиболее точный критерий наличия биохимического рецидива после РПЭ до сих пор не определен.

В ретроспективном исследовании Amling и соавт. с участием 2782 больных, которые подверглись РПЭ из-за локализованного РПЖ [9], был определен пороговый уровень ПСА, указывающий на развитие рецидива. После обнаружения первичного повышения уровня ПСА последующее повышение наблюдалось у 49, 62 и 72% пациентов, имевших уровни ПСА 0,2; 0,3 и 0,4 нг/мл соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что только у половины больных с уровнем ПСА 0,2 нг/мл заболевание будет прогрессировать, и, следовательно, для этих больных можно выбрать метод динамического наблюдения [9]. Похожие данные были опубликованы Stephenson и соавт. (2006) [10], в чьих исследованиях определен уровень ПСА $\geq 0,4$ нг/мл как оптимальный индикатор развития отдаленных метастазов из 10 возможных на основании данных о 75 больных с развившимися отдаленными метастазами после РПЭ. Поэтому сейчас уровень 0,4 нг/мл считается оптимальным для определения прогрессирования заболевания, требующего спасительной терапии. Критерием биохимического прогрессирования после лучевой терапии являются 3 последовательных повышения уровня ПСА согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) [11]. В соответствии с новым критерием началом рецидива считается повышение уровня ПСА ≥ 2 нг/мл относительно минимального уровня ПСА, достигнутого в процессе терапии ПСА, независимо от значения надира [12].

16.2.2. Определение рецидива

Повышение уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл после РПЭ, подтвержденное 2 последовательными измерениями, указывает на рецидив РПЖ.

Повышение уровня ПСА на 2 нг/мл относительно надира после ЛТ указывает на рецидив РПЖ.

16.3. Местный или системный рецидив

Чтобы назначить адекватную схему лечения после того, как было зафиксировано повышение уровня ПСА и диагностирован рецидив, необходимо дифференцировать местный рецидив и генерализацию процесса (системный рецидив). Приблизительно у 50% больных после РПЭ развивается местный рецидив, у оставшихся 50% наблюдается либо отдаленное метастазирование, либо одновременно оба процесса [11].

При проведении дифференциальной диагностики местного и системного рецидива необходимо учитывать следующие показатели:

- время повышения ПСА после проведения операции;
- скорость прироста уровня ПСА;
- время удвоения ПСА;
- патоморфологическая стадия;
- сумма баллов по Глисону.

Повышение уровня ПСА в течение первых 2 лет после хирургического вмешательства более характерно для генерализации процесса [12]. Исследования показали, что медиана времени удвоения уровня ПСА не более 4 мес может указывать на генерализацию процесса, тогда как медиана времени удвоения ПСА не менее 12 мес является индикатором развития местного рецидива [13].

Последние исследования [14] показали, что скорость прироста уровня ПСА $< 0,75$ нг/мл/год наблюдалась у 94% больных с местным рецидивом, тогда как у 56% пациентов с отдаленными метастазами скорость прироста уровня ПСА была $0,75$ нг/мл/год. Результаты биопсии везикоуретрального анастомоза под контролем ультразвука не могут применяться для диагностики местного рецидива из-за малой чувствительности обследования и низкой точности этого метода при исследовании больных с уровнем ПСА $< 1,0$ нг/мл.

После ЛТ любой продолжающийся рост уровня ПСА по сравнению с минимальными показателями служит индикатором наличия местного рецидива, отдаленного метастазирования или обоих процессов одновременно [11, 14–16]. Однако благодаря известному феномену скачкообразного изменения уровня ПСА биохимический рецидив диагностируется только при повышении уровня ПСА на 2 нг/мл по сравнению с минимальным значением в соответствии с рекомендациями ASTRO. Поздний и медленный прирост уровня ПСА после ЛТ указывает исключительно на развитие местного рецидива.

Критериями местного рецидива являются:

- выявление злокачественных клеток при биопсии через 18 мес или позже после начала лучевой терапии с одновременным повышением уровня ПСА. Однако результаты биопсии рассматриваются только в том случае, если больному собираются назначить 2-ю линию местной резервной терапии в лечебных целях;
- отсутствие распространения метастазов, подтвержденное результатами КТ или МРТ и остеосцинтиграфии.

16.3.1. Определение местного и системного рецидива

Возможность развития местного рецидива после РПЭ определяется с 80% точностью при повышении уровня ПСА более чем через 3 года после хирургического вмешательства, времени удвоения уровня ПСА ≥ 11 мес, сумме баллов по Глисону ≤ 6 и стадии \leq pT3a pN0, pTx R1.

Возможность развития системного рецидива после РПЭ определяется с 80% точностью при повышении уровня ПСА менее чем через 1 год после хирургического вмешательства, времени удвоения уровня ПСА 4–6 мес, сумме баллов по Глисону 8–10 и стадии pT3b, pTxpN1.

Местный рецидив после ЛТ подтверждается положительными результатами биопсии предстательной железы при отрицательных результатах, полученных при помощи средств визуализации.

Биопсия предстательной железы после ЛТ требуется только в том случае, если больному собираются назначить местное лечение, например спасительную простатэктомию.

16.4. Оценка биохимического рецидива

Прежде чем проводить интенсивное клиническое обследование больных с повышенным уровнем ПСА после местной терапии, нужно определить, требуется ли спасительная терапия. Затем необходимо разделить больных на тех, кому требуется местная терапия, и тех, кому требуется системная терапия. Все диагностические процедуры должны проводиться только в том случае, если от них ожидается положительный терапевтический эффект.

За последнее время рецидив заболевания у пациентов с повышенным уровнем ПСА после первичной радикальной терапии подтверждается дальнейшим обследованием, включающим врачебный осмотр и УЗИ, рентген или биопсию ложа предстательной железы и зоны везикоуретрального анастомоза.

При отсутствии клинических симптомов помимо повышения уровня ПСА вероятность выявления патологических изменений при обследовании очень мала. Исследования Lange и соавт. [14] показали, что биохимическое прогрессирование опережает развитие клинических симптомов на 6–48 мес. Обычно ПРИ не является эффективным для пациентов с очень низким уровнем ПСА. В последних исследованиях Öbek и соавт. [17] ПРИ выявило патологию только у 4 (5,5%) из 72 больных с биохимическим рецидивом после РПЭ.

Для дифференцирования местного и системного рецидива и назначения соответствующей терапии применяются средства визуализации. Однако необходимо помнить, что большинство из них может обладать недостаточной чувствительностью и оказаться бесполезными при обследовании пациентов с уровнем ПСА $< 0,5$ или $1,0$ нг/мл.

16.4.1. Диагностические процедуры для биохимического рецидива после РПЭ

Обычно для оценки уровня ПСА после первичной терапии применяются остеосцинтиграфия и КТ брюшной полости. Однако обе эти процедуры дают недостаточно достоверный результат, и к ним можно не прибегать во время клинического обследования пациентов с рецидивом. В ходе недавних исследований Cher и соавт. [18] было изучено 144 результата остеосцинтиграфии 93 пациентов с рецидивом после РПЭ, причем в 122 случаях больным была назначена РПЭ без ГТ, а в 22 остальных случаях пациенты получали неадьювантную или адьювантную ААТ. Всего 4,1 и 27% скинтиграмм соответственно подтвердили наличие метастазирования, причем самый низкий уровень ПСА в случае положительного результата составил 46 нг/мл у больных, не получавших адьювантную ААТ, и 15,47 нг/мл – у больных, прошедших ГТ.

Вероятность положительного результата остеосцинтиграфии остается $\leq 5\%$ при уровне ПСА в сыворотке крови не менее 40 нг/мл.

Сходные данные были получены в результате исследований других групп, во время которых метастазирование обнаруживалось с помощью остеосцинтиграфии у пациентов с уровнем ПСА > 60 нг/мл и скоростью прироста уровня ПСА 22 нг/мл/год [19, 20]. Согласно результатам логистического регрессионного анализа уровень ПСА и скорость прироста уровня ПСА являются факторами прогноза выявления метастазов по результату остеосцинтиграфии, а скорость прироста уровня ПСА – фактором прогноза по КТ. Вероятность положительного результата остеосцинтиграфии и КТ составляла 9,4 и 14% соответственно у 132 пациентов с биохимическим прогрессированием. Однако результаты могут несколько отличаться у пациентов после РПЭ и после ЛТ, как показали исследования Johnstone и соавт. [21], в ходе которых положительные результаты остеосцинтиграфии были получены в 5 и в 30% случаев соответственно.

Таким образом, остеосцинтиграфия и КТ в качестве средств диагностики целесообразно использовать только при уровне ПСА в сыворотке крови > 20 нг/мл либо при скорости прироста уровня ПСА > 20 нг/мл/год.

МРТ с эндоректальной катушкой может быть очень эффективным диагностическим средством для выявления местных рецидивов после РПЭ [22]. С помощью данной методики удалось достоверно диагностировать местные рецидивы у 81% больных со средним уровнем ПСА 2 нг/мл в группе из 48 человек.

Для определения степени точности диагностики с помощью эндоректальной МРТ была исследована группа из 72 больных с биохимическим рецидивом после РПЭ [23]. Средний общий уровень ПСА был $1,23 \pm 1,3$ нг/мл, МРТ проводилась с помощью аппарата с мощностью магнитного поля 1,5 Тесла. Эти данные сравнивались с различными контрольными данными для выявления местных рецидивов:

- результаты биопсии ложа предстательной железы;
- результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением холина;
- изменение уровня ПСА после проведения лучевой терапии области таза;
- изменения ПСА во время активного наблюдения пациента.

Показатели чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности и точности составили соответственно 61,4; 82,1; 84,4; 57,5, и 69,4% для эндоректальной МРТ без контраста и 84,1; 89,3; 92,5; 78,1, и 86,1% для контрастной эндоректальной МРТ. Была обнаружена достоверная разница в точности и чувствительности этих двух методик ($\chi^2 = 5,33$; $p = 0,02$ и $\chi^2 = 9,00$; $p = 0,0027$).

Несмотря на то что эндоректальная МРТ обладает достаточной чувствительностью и позволяет определить местный рецидив после РПЭ с большой вероятностью, в настоящее время этот метод не применяется в стандартной процедуре диагностики, поскольку дифференциация местных и системных рецидивов возможна только при уровне ПСА $< 0,5$ нг/мл (см. раздел 16.6). Для таких уровней ПСА эндоректальная МРТ все еще является недостаточно чувствительным и точным методом диагностики.

Для ранней диагностики местных и системных рецидивов многих типов опухолей успешно применяется ПЭТ. Хотя на настоящий момент опубликовано не так много данных об эффективности ПЭТ для выявления местных рецидивов после РПЭ, эти данные обнадеживают [23, 24]. Однако необходимо помнить, что применение ^{11}C -холина для больных РПЖ может вызвать очаги воспаления в предстательной железе.

Применение ПЭТ с (^{11}C) ацетатом в группе из 31 пациента с биохимическим прогрессированием после РПЭ обнаружило достаточную чувствительность и специфичность этого метода для выявления местных рецидивов при уровне ПСА > 1 нг/мл [24]. В другом исследовании с участием группы из 43 больных с вновь выявленным РПЖ отмечена достоверная корреляция между накоплением ^{11}C -холина и интрапростатическим расположением опухоли на основании образцов, полученных после РПЭ [25]. Сходные результаты были получены для выявления местного рецидива РПЖ после лучевой терапии [26]. Однако чувствительность ПЭТ с применением ^{11}C -холина для выявления экстракапсулярного распространения (ЭКР) опухоли оказалась значительно ниже по сравнению с МРТ.

Последние исследования по определению эффективности ПЭТ/КТ с использованием ^{11}C -холина для диагностирования больных с биохимическим прогрессированием после РПЭ обнаружили сильную зависимость от уровня ПСА: эффективность выявления месторасположения метастазов составила 20–36% при уровне ПСА ≤ 1 нг/мл и повышалась до 63–83% при уровне ПСА ≥ 3 нг/мл [27–30].

Целью исследования Castellucci и соавт. (2009) [31] была оценка влияния общего ПСА во время ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином (триггерный ПСА), скорости ПСА и времени удвоения ПСА на диагностическую

эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином с участием 190 больных с повышением уровня ПСА после РПЭ (среднее значение 4,2, медиана 2,1, диапазон 0,2–25,4 нг/мл). Применение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином помогло выявить рецидив заболевания у 74 (38,9%) из 190 больных. Процент обнаружения рецидива с помощью ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составил 25, 41 и 67% в 4 подгруппах с разным уровнем ПСА. Получены следующие данные:

- 19% при уровне ПСА ≤ 1 нг/мл (51 больной);
- 25% в группе больных с уровнем ПСА $1 < \text{ПСА} \leq 2$ нг/мл (39 пациентов);
- $2 < \text{ПСА} \leq 5$ нг/мл (51 пациент);
- ПСА > 5 нг/мл (49 пациентов).

Триггерные значения ПСА отличались у пациентов с положительным результатом ПЭТ (медиана уровня ПСА 4,0 нг/мл) и у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ (медиана ПСА 1,4 нг/мл) ($p=0,0001$) при оптимальном минимальном триггерном значении ПСА 2,43 нг/мл. В группе из 106 больных удвоение ПСА и скорость прироста уровня ПСА статистически отличалась у больных с положительными результатами ПЭТ ($p=0,04$) и у больных с отрицательными результатами ПЭТ ($p=0,03$). Процент обнаружения рецидива с помощью ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составил 12, 34, 42 и 70% соответственно в группах больных со скоростью прироста уровня ПСА < 1 нг/мл/год (33 пациента), от 1 до 2 нг/мл/год (26 пациентов), от 2 до 5 нг/мл/год (19 пациентов) и > 5 нг/мл/год (28 пациентов). Процент обнаружения рецидива с помощью ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составил 20, 40, 48 и 60% соответственно в группах пациентов с удвоением ПСА > 6 мес (45 пациентов), от 4 до 6 мес (20 пациентов), от 2 до 4 мес (31 пациент) и ≤ 2 мес (10 пациентов).

Роль ПЭТ/КТ с холином при выявлении местного или системного рецидива у больных после ЛТ не определена, и исследований по этой теме очень мало [32, 33]. Таким образом, невозможно дать никаких рекомендаций.

Чувствительность и специфичность этого метода при выявлении метастазов в лимфатических узлах недостаточно высоки, поэтому нельзя рекомендовать применение ПЭТ с ^{11}C -холином как стандартную процедуру диагностики, особенно для больных с уровнем ПСА < 1 нг/мл.

Новым методом диагностики может стать иммуноскинтиграфия с использованием меченых моноклональных антител на основе простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), известного как 111-индий капромаб пендетид. Точность этого метода для определения места рецидива после РПЭ, если на его наличие указывает только уровень ПСА, достигает 81% [34–37]. Независимо от концентрации ПСА, диагностическая ценность иммуноскинтиграфии с применением капромаба пендетида составляет 60–80%, и этот метод может помочь в выборе терапии в зависимости от места расположения опухолей.

Последнее исследование [35], в котором приняло участие 255 больных после РПЭ с наличием только биохимического рецидива с уровнем ПСА $< 4,0$ нг/мл, показало накопление капромаба пендетида у 72% больных с послеоперационным уровнем ПСА в сыворотке крови 0,1–4,0 нг/мл.

Приблизительно у 31, 42 и 25% больных наблюдалось соответственно местное, местно-региональное и отдаленное накопление препарата, что позволило назначить терапию в соответствии с типом рецидива.

Однако иммуноскинтиграфия не является широкодоступным методом, и из-за недостаточного количества положительных результатов ее можно рекомендовать только как экспериментальное средство диагностики, а не элемент стандартного обследования.

До недавнего времени для того, чтобы исключить местный рецидив после РПЭ или ЛТ, существовала стандартная процедура трансректальной биопсии ложа предстательной железы, зоны анастомоза или предстательной железы с использованием ультразвука. Однако исследования показали, что проведение рутинной биопсии зоны везикуретрального анастомоза нецелесообразно из-за низкой частоты верификации – всего 54% [33–37]. Диагностическая ценность биопсии достигает приблизительно 80% только при наличии пальпируемых очагов либо гипоэхогенных повреждений, выявленных с помощью ТРУЗИ. Более того, наблюдается устойчивая корреляция между уровнем ПСА в сыворотке крови и положительными результатами биопсии [36–40], 28 и 70% биопсий имели положительные результаты, если уровень ПСА составлял соответственно $< 0,5$ и $< 2,0$ нг/мл.

Эти результаты исследований указывают на то, что определения уровня ПСА и удвоения ПСА достаточно для клинической практики и проведения рутинной процедуры. Кроме того, показатели безрецидивной выживаемости существенно не отличаются в группе больных с наличием только биохимического рецидива и в группе пациентов, у которых рецидив был подтвержден с помощью биопсии.

16.4.2. Диагностические процедуры для биохимического рецидива после ЛТ

Согласно рекомендациям ASTRO [15] при наличии у больного биохимического рецидива после проведения ДЛТ рутинная биопсия предстательной железы не должна назначаться. Однако биопсия является обязательным условием при планировании спасительной РПЭ у больных с уровнем ПСА выше минимального значения, достигнутого после ДЛТ [41].

Рекомендуется проводить процедуру через 18 мес после ЛТ и через 3 мес после криотерапии или высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (ВИСУЗ). Если у больных через 2 года после ЛТ на-

блюдается повышение уровня ПСА и положительные результаты биопсии, ставится диагноз местного рецидива и может быть рекомендована радикальная спасительная простатэктомия.

Последние исследования показали эффективность применения эндоректальной МРТ, МРТ-спектроскопии и МРТ с динамическим контрастом для выявления местного рецидива после ЛТ [42–44]. Эти исследования продемонстрировали, что местный рецидив можно отличить от доброкачественных образований благодаря низкой интенсивности T2-взвешенного сигнала. Эндоректальная МРТ и магнитно-резонансная спектроскопия оказались более чувствительными методами выявления местного рецидива, чем ТРУЗИ и биопсия предстательной железы с применением ТРУЗИ. Эндоректальная МРТ также помогает выявить наличие экстракапсулярных метастазов и поражение семенных пузырьков с точностью и специфичностью 86 и 96% соответственно.

Поэтому настоятельно рекомендуется применять эндоректальную МРТ в качестве обязательной диагностической процедуры для больных с повышением уровня ПСА после ЛТ, если они являются кандидатами на проведение местной спасительной терапии.

16.4.3. Диагностические процедуры для пациентов с повышенным уровнем ПСА

- КТ органов малого таза и брюшной полости после РПЭ обладает малой чувствительностью и специфичностью при уровнях ПСА < 20 нг/мл или при скорости прироста уровня ПСА < 2 нг/мл/год.
- Эндоректальная МРТ или ПЭТ могут способствовать выявлению местного рецидива при уровнях ПСА > 1–2,0 нг/мл, однако в рутинной клинической практике в настоящее время данные исследования не выполняются.
- Местный рецидив возможно верифицировать посредством биопсии минимум через 18 мес после проведения ДЛТ.
- Эндоректальная МРТ служит лучшим средством диагностики для больных, которым предполагается назначить спасительную РПЭ.

16.5. Терапия при наличии только биохимического рецидива

Временные рамки и рациональная модель проведения терапии у больных с наличием биохимического рецидива после РПЭ или ДЛТ до сих пор точно не определены.

Практика наблюдения больных после РПЭ позволяет выделить такие методы терапии:

- ЛТ ложа предстательной железы;
- максимальная блокада андрогенов (МАБ);
- интермиттирующая антиандрогенная терапия (ИАБ);
- комбинация антиандрогенов с ингибиторами 5 α -редуктазы;
- ранняя химиогормональная терапия.

Те же методы терапии применимы при биохимическом рецидиве после ДЛТ. Кроме того, к отдельным пациентам при отсутствии противопоказаний могут применяться спасительная простатэктомия, криотерапия или контактная ЛТ.

16.5.1. Лучевая терапия у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ

Недавно были опубликованы результаты 3 крупных рандомизированных контролируемых исследования по адьювантной ЛТ [45–48]. Все 3 исследования выявили преимущества последней в 15% относительно 5-летней ВБР.

Основной целью исследований самой многочисленной (EORTC-22911, $n=1005$) и самой малочисленной (ARO-96-02, $n=307$) групп пациентов было определение преимущества этого метода для улучшения показателей безрецидивной выживаемости у больных с биохимическим рецидивом, а основной целью 3-го исследования (SWOG-S8794, $n=431$), была оценка эффективности данного метода для улучшения показателей выживаемости без метастазов. Данные исследования имели сходные критерии включения, однако в исследовании EORTC участвовали также пациенты с опухолями pT2R1, тогда как остальные 2 допускали к участию только больных с опухолями pT3 с положительными или отрицательными результатами анализа края резекции. Во всех 3 исследованиях анализ хирургического края дал положительный результат у большого процента больных (63–68%).

Необходимо отметить, что уровни ПСА после хирургического вмешательства у больных, участвующих в этих 3 исследованиях, до того, как они были рандомизированы в группы адьювантной ЛТ, были разными. В немецком исследовании ARO-96-02 к участию в рандомизации допускались только больные с ПСА < 0,1 нг/мл. В исследовании EORTC у 11% больных уровень ПСА был > 0,2 нг/мл до рандомизации, в исследовании SWOG – у 34% больных. Таким образом, значительная часть больных, принимавших участие в исследованиях EORTC и SWOG, подвергалась спасительной ЛТ, а не адьювантной.

Интерес представляет тот факт, что не все больные из группы неадьювантной терапии предварительно подвергались спасительной ЛТ до развития биохимического рецидива. В исследовании

EORTC 55% больных с повышающимся уровнем ПСА были подвергнуты отсроченной либо спасительной ЛТ ложа предстательной железы, в исследовании SWOG – 33% больных. Таким образом, по данным исследований не смогли точно определить, есть ли у адьювантной ЛТ преимущества перед спасительной, поскольку в контрольной группе всего половина больных подверглась лучевой терапии при выявлении биохимического рецидива.

Авторы исследования EORTC предполагали, что спасительная ЛТ может быть эквивалентна адьювантной при уровне ПСА < 1 нг/мл [46]. Однако только в исследовании SWOG смогли затронуть вопрос воздействия отсроченной ЛТ, поскольку только в этом исследовании конечной целью было увеличение показателей выживаемости без метастазов. В исследовании SWOG у больных контрольной группы была меньшая вероятность подвергнуться спасительной ЛТ (33%). Однако потребовалось в среднем 12 лет наблюдений, прежде чем показатели выживаемости без метастазов улучшились в результате применения адьювантной ЛТ, что позволяет предположить нецелесообразность применения последней для лечения больных с предполагаемым сроком жизни < 10 лет [45, 47].

Существует много исследований по применению ЛТ для лечения больных только с биохимическим рецидивом после РППЭ. В результате этих исследований установлено множество факторов, которые помогают определить эффективность терапии для каждого случая и сделать правильный выбор метода: медицинское наблюдение, ЛТ либо ГТ. Многими исследованиями подтверждено, что уровень ПСА до проведения первой из них имеет первостепенное значение для получения оптимальных результатов лечения [41–44, 49–53].

Исследования Wu и соавт. [49] и Schild и соавт. [50] показали, что при уровне ПСА < 2,5 нг/мл [50] показатели безрецидивной выживаемости составляют 53 и 76% соответственно по сравнению с 8 и 26% у больных с уровнем ПСА > 2,5 нг/мл.

Исследования Forman и соавт. (1997) [51] продемонстрировали уровень безрецидивной выживаемости 83% против 33% у больных только с биохимическим рецидивом и уровнем ПСА < 2,0 и > 2,0 нг/мл соответственно.

В исследованиях Nudell и соавт. (1999) [44] показатели безрецидивной выживаемости оказались 58 и 21% соответственно у больных, подвергнувшихся ЛТ ложа предстательной железы, с уровнем ПСА в сыворотке крови < 1,0 нг/мл либо > 1,0 нг/мл.

На основании этих данных были опубликованы критерии ASTRO, содержащие рекомендации по назначению дозы ЛТ 64 Гр при уровне ПСА < 1,5 нг/мл после РПЭ [15]. Более того, полученные данные подтверждены результатами последних исследований [53–58], продемонстрировавших существенные различия показателей 5-летней ОВ и безрецидивной выживаемости у больных, получавших спасительную ЛТ при выявлении только биохимического рецидива или пальпируемых местных образований. В ходе другого исследования, проведенного Stephenson и соавт. (2007) [59], изучались прогностические модели для определения результатов спасительной ЛТ при участии группы из 1603 больных с повышением уровня ПСА после РПЭ, прооперированных в 17 Североамериканских специализированных клиниках.

Авторы исследования указывают на тесную связь между концентрацией ПСА в сыворотке крови во время лучевой терапии и терапевтическим эффектом. У 48% больных с уровнем ПСА < 0,5 нг/мл наблюдалась 6-летняя ВБР, тогда как у больных с уровнем ПСА 0,51–1; 1,01–1,5 и > 1,5 нг/мл этот показатель наблюдался только у 40, 28 и 18% соответственно.

В группах, получающих неадьювантную ЛТ в рамках исследований SWOG и EORTC, среднее время до следующей спасительной ЛТ составил 2 и 2,2 года соответственно. В исследовании SWOG 8974 у 23% больных уровень ПСА до проведения спасительной ЛТ был > 1,5 нг/мл. Вспомогательный анализ результатов исследования SWOG 8974, проведенный Swanson и соавт. (2007) [60] показал, что показатели выживаемости без метастазирования после спасительной ЛТ улучшились у больных во всех группах с разным уровнем ПСА (< 0,2; 0,2–1,0; > 1,0 нг/мл). Однако терапевтический эффект был более ярко выражен при минимальном уровне ПСА. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на меньшую эффективность, спасительная ЛТ может способствовать улучшению показателей выживаемости без метастазирования.

Последнее многоцентровое сравнительное исследование эффективности адьювантной и спасительной ЛТ для РПЖ стадии pT3-4N0, проведенное Trabulsi и соавт. (2008) [61], продемонстрировало преимущество адьювантной ЛТ перед спасительной для улучшения показателей ВБР. Примечательно, что множественный анализ по модели пропорциональных рисков Кокса показал, что невозможно предсказать эффективность адьювантной или спасительной ЛТ для выживаемости без метастазирования без учета нежелательных клинических и патоморфологических явлений.

Недавно были опубликованы данные об ОВ после спасительной ЛТ. В группе больных, наблюдаемых на протяжении 9 лет после простатэктомии, преимущество этого метода для снижения уровня смертности от РПЖ оказалось особенно заметным у пациентов с временем удвоения уровня ПСА < 6 мес, прошедших курс спасительной ЛТ ложа предстательной железы на протяжении 2 лет после первого повышения уровня ПСА [62]. Это позволяет предположить, что местная терапия может продлить срок жизни больных РПЖ, которые ранее считались подверженными риску системного рецидива и для

которых спасительная терапия не считалась эффективным терапевтическим средством. Считается, что при медленном прогрессировании заболевания, несмотря на существующий риск системного рецидива, применение спасительной ЛТ неэффективно, поскольку риск развития летального РПЖ невысок. Конечно, для того, чтобы решить эту проблему, требуется более длительное медицинское наблюдение, а также проведение дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

16.5.1.1. Дозы, поля облучения, токсичность

Во всех 3 рандомизированных исследованиях, посвященных изучению адьювантной ЛТ, использовалась доза 66 Гр, которая в настоящее время является наиболее распространенной при адьювантной и спасительной ЛТ. Однако следует отметить, что также как в исследованиях с повышением дозы при первичной ЛТ у больных РПЖ, применение высоких доз при спасительной терапии может давать более положительные результаты без увеличения местной токсичности [63, 64]. При применении доз < 70 Гр отмечались более высокие показатели ВБР при более высоких дозах, причем при облучении в дозе 66,8 Гр ВБР составила 50%. Можно применять даже более высокие дозы, особенно при использовании усовершенствованных средств визуализации, таких как координатные метки [65]. Так как было установлено, что после адьювантной ЛТ в дозе 60 Гр местный рецидив развивается у 9% пациентов, есть основания для увеличения дозы и зоны лечения [60].

Как показали исследования, что при проведении адьювантной или спасительной ЛТ ложа предстательной железы различие в границах зоны лечения у разных лучевых терапевтов составляет до 65% [66, 67], несмотря на наличие соответствующих рекомендаций [68]. Поэтому очень важно учитывать вероятность местных лучевых реакций. В ходе исследования SWOG 22911 вследствие местных осложнений, преимущественно диареи, возникла необходимо прекратить лечение у 3,1% больных. Хотя интоксикация III и IV степени отмечается нечасто как для адьювантной, так и для спасительной ЛТ ложа предстательной железы, в исследованиях EORTC 22911 и SWOG S8794 частота осложнений была почти вдвое выше в группе адьювантной ЛТ (EORTC 22911: 2,6% против 4,2%), при этом наиболее частыми побочными эффектами были стриктура уретры (ОР 9) и недержание мочи (ОР 2,3).

16.5.2. Гормональная терапия

Возможность развития системного рецидива после РПЭ определяется с точностью $\geq 80\%$ при биохимическом рецидиве через 1 год или ранее после хирургического вмешательства, времени удвоения уровня ПСА 4–6 мес, сумме баллов по Глисону 8–10 и стадии pT3b, pTxpN1. По данным некоторых исследований, ранняя ГТ позволяет отсрочить прогрессирование и, возможно, увеличить выживаемость [69, 70].

16.5.2.1. Адьювантная ГТ после РПЭ

Поскольку не проводились контролируемые рандомизированные исследования послеоперационного биохимического рецидива, необходимо основываться на ретроспективных данных или экстраполировать данные по другим клиническим ситуациям, таким как лечение мужчин с метастатическим или местнораспространенным нематастическим раком. Однако эффективность применения таких данных при лечении пациентов с повышением уровня ПСА после операции остается недоказанным.

Применение ранней ГТ (после постановки диагноза) и отсроченной ГТ (при прогрессировании) у больных РПЖ сравнивалось в 2 рандомизированных исследованиях. В 1-м из них, проведенном MRC, принимали участие пациенты с местно-распространенным или бессимптомным РПЖ, а во 2-м, проведенном EORTC, участвовали пациенты с впервые диагностированным РПЖ стадии T0–4N0M0. Эти исследования продемонстрировали, что хотя назначение ранней ГТ позволяет отсрочить прогрессирование заболевания у больных РПЖ, оно необязательно улучшает показатели ОСВ [71, 72].

Преимущество в выживаемости в группе ранней адьювантной ААТ после РПЭ подтвердилось только у больных РПЖ с лимфатическим метастазированием и лишь в 1 рандомизированном исследовании [69, 70]. Обновленные результаты этого исследования, проведенного Восточной координирующей онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group), при медиане наблюдения 11,9 года показали, что при ранней ААТ у пациентов с лимфатическим метастазированием (N+) отмечалось значительное улучшение показателей ОБ, ОСВ и безрецидивной выживаемости [70].

Адьювантная терапия бикалутамидом 150 мг позволила снизить частоту прогрессирования у больных местно-распространенным РПЖ, однако не показала улучшения показателей ОБ [73]. По результатам нескольких ретроспективных анализов Mayo Clinic, адьювантная ГТ после РПЭ приносит положительные результаты в отношении времени до прогрессирования и смерти от рака у больных РПЖ стадии pT3b и N+ [74–76]. Однако, по данным недавнего исследования серии случаев Mayo Clinic, медиана наблюдения которого составила 10,3 года, при адьювантной ГТ у пациентов после хирургической операции по поводу РПЖ стадии N+ отмечается более низкий риск биохимического и местного рецидива, однако не наблюдается значительного улучшения показателей системного прогрессирования и ОСВ [77]. Как показало недавнее ретроспективное исследование, медиана наблюдения которого составила 5,2 года, результаты ранней ГТ и отсроченной ГТ (при биохимическом рецидиве) у пациентов после хирургической операции по поводу РПЖ стадии N+ существенно не отличались [78].

Результаты неэкспериментального исследования показали, что отсроченная ААТ при лимфатическом метастазировании после РПЭ значительно не ухудшает показатели выживаемости. При назначении адъювантной ААТ через 90, 150 и 365 дней после операции не отмечалось существенных различий в показателях выживаемости. Однако для подтверждения этих данных необходимо проведение проспективного исследования [79].

16.5.2.2. Адъювантная ГТ при биохимическом рецидиве Андрогенная блокада

Хотя пациентам с послеоперационным биохимическим рецидивом, как правило, назначают ААТ до развития метастазирования, эффективность данного метода не доказана. В ретроспективном исследовании, включавшем 1352 больных с послеоперационным биохимическим рецидивом после РПЭ, при проведении ранней ГТ (при повышении уровня ПСА, но до появления клинических симптомов метастазирования) и отсроченной ГТ (при появлении клинических симптомов метастазирования) не отмечалось существенного различия во времени до развития клинических симптомов метастазирования.

Однако с учетом степени риска прогрессирования РПЖ при ранней ААТ отмечалось более длительное время до развития клинических симптомов метастазирования у больных РПЖ группы высокого риска с суммой баллов по Глисону > 7 и/или временем удвоения ПСА ≤ 12 мес. При проведении ААТ не отмечалось изменений в показателях смертности от РПЖ [80].

Недавнее ретроспективное исследование Mayo Clinic, включавшее большую группу больных РПЖ высокого риска после РПЭ, показало, что при адъювантной ААТ (назначенной в течение 90 дней после операции) отмечались несколько лучшие показатели ОСВ и выживаемости без системного прогрессирования. Однако при проведении ААТ в более поздние сроки (при биохимическом рецидиве или системном прогрессировании) преимущества в выживаемости не отмечалось. Следует подчеркнуть, что не наблюдалось улучшения показателей ОВ (83% в обеих группах) и что различие в ОСВ и выживаемости без системного прогрессирования составляло 3 и 5% соответственно [81]. В недавнем ретроспективном исследовании, включавшем 422 пациента с послеоперационным биохимическим рецидивом, в 122 случаях отмечалось развитие отдаленных метастазов, из которых 91 пациенту была назначена ААТ при подтверждении метастазирования после РПЭ. Авторы пришли к выводу, что при тщательном наблюдении после установления биохимического рецидива отсроченная ААТ может быть очень эффективной, при этом средний показатель ОВ составляет 168 мес после РПЭ. Однако достоверность результатов этих исследований является ограниченной из-за их ретроспективного характера и недостаточного изучения побочных эффектов длительной ААТ. Прежде чем применять раннюю ГТ в клинической практике, необходимо получить результаты хорошо спланированных проспективных рандомизированных исследований.

Антиандрогены

Хотя при лечении локализованного и местно-распространенного РПЖ гинекомастия и болезненность молочных желез отмечались как наиболее распространенные побочные эффекты, при применении агонистов ЛГРГ наблюдалась меньшая частота развития приливов, потери либидо и нарушений половой функции, чем при применении МАБ [83]. Антиандрогены представляются перспективной альтернативой другим методам андрогенной блокады при лечении биохимического рецидива, особенно у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний.

По данным проспективного плацебоконтролируемого исследования, посвященного эффективности адъювантной терапии бикалутамидом в дозе 150 мг после РПЭ у больных местно-распространенным РПЖ, при применении бикалутамида отмечался значительно более низкий риск эффективного прогрессирования заболевания. Однако показатели ОВ в группах существенно не различались [84]. В настоящий момент проводится исследование эффективности низкодозной терапии флутамидом (250 мг/сут) при биохимическом рецидиве. Применение бикалутамида (150 мг/сут) в такой клинической ситуации не изучалось [85].

Интермиттирующая антиандрогенная терапия (ИАБ)

Применение ИАБ исследовалось в качестве потенциальной альтернативы МАБ с целью:

- отсрочить развитие ГР РПЖ;
- минимизировать побочные эффекты;
- уменьшить стоимость длительной терапии.

Недавно Кокрановское сообщество установило, что отсутствуют долгосрочные данные крупных рандомизированных контролируемых исследований, которые подтверждают большую эффективность ИАБ в отношении выживаемости по сравнению с МАБ. По некоторым данным, применение ИАБ может приводить к небольшому уменьшению нежелательных явлений [86]. Однако несмотря на потенциальную эффективность ИАБ, в отношении биохимического рецидива без проявления клинических симптомов проспективные рандомизированные исследования, равно как и клинические исследования, не предоставляют достаточных данных об отдаленных результатах терапии, подтверждающих целесообразность применения ИАБ в клинической прак-

тике. Анализ результатов исследований, изучавших применение ИАБ при биохимическом рецидиве [87–91], выявил неоднородность показателей уровня ПСА при включении в исследование, а также при прекращении ГТ. Достаточно хорошо спланированным для получения достоверных клинических результатов было только исследование Tunn и соавт. (2003) [91], включавшем 150 пациентов. Пациентам назначали 9-месячный курс ИАБ при послеоперационном уровне ПСА > 3,0 нг/мл, и у всех пациентов наблюдался надир ПСА < 0,5 нг/мл. ИАБ возобновлялась при повышении уровня ПСА > 3,0 нг/мл. После среднего периода наблюдения 48 мес средняя продолжительность ГТ составила 26,6 мес, и ни у одного пациента не отмечалось развитие ГР РПЖ. В то же время применение ИАБ может быть эффективным у отобранных строго по показаниям, тщательно наблюдаемых и информированных пациентов с послеоперационным биохимическим рецидивом.

Минимальная андрогенная блокада

В ряде исследований при лечении больных с биохимическим рецидивом без проявления клинических симптомов использовали комбинацию финастерида и флутамида, так как оба препарата взаимно усиливают эффект блокирования интрапростатической конверсии тестостерона в ДГТ и интрацитоплазматических рецепторов к ДГТ [92–94]. По данным самого последнего исследования [93], включающего 73 пациента, комбинированное применение финастерида (10 мг/сут) и низкой дозы флутамида (250 мг/сут) позволило снизить уровень ПСА в среднем до 1,35 нг/мл в течение 6 мес. Однако только в 62% случаев надир ПСА составлял < 0,2 нг/мл.

За средний период наблюдения 15 мес ни у одного пациента не отмечали прогрессирования заболевания и стандартная ГТ не назначалась. Тем не менее необходимо проведение рандомизированных исследований III фазы, с большим числом пациентов, более длительным периодом наблюдения и с использованием более современных антиандрогенов, обладающих меньшей гастроинтестинальной и гепатотоксичностью.

ГТ после РПЭ в комбинации с ЛТ и/или химиотерапией

При применении спасительной ЛТ в комбинации с ГТ ($n=78$) не наблюдалось дополнительного улучшения показателей ОСВ [94]. Недавнее исследование II фазы, включающее 74 пациента с послеоперационным биохимическим рецидивом, показало, что при комбинированном лечении спасительной ЛТ и 2-летним курсом МАБ (кастрация + антиандрогены перорально) отмечалось относительно незначительное улучшение отдаленных результатов в отношении качества жизни [95]. Тем не менее необходимо дальнейшее изучение эффективности комбинированной терапии, а при ее назначении следует учитывать возможное увеличение побочных эффектов. С большим интересом ожидаются результаты недавно завершеного контролируемого рандомизированного исследования III фазы, проведенного Онкологической группой лучевой терапии (RTOG-9061), в котором сравнивалась эффективность ЛТ + плацебо и комбинированного лечения ЛТ + бикалутамид 150 мг/сут после проведения хирургической операции.

Недавно началось крупное контролируемое рандомизированное исследование – Комбинированное лечение с применением ДЛТ и андрогенной блокады после РПЭ (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery) – MRC. Это исследование посвящено изучению времени начала ЛТ (адьювантная или ранняя спасительная) и продолжительности ГТ (отсутствие терапии или короткий курс или длительный курс), используемой в сочетании с послеоперационной ЛТ. Основным регистрируемым показателем будет ОСВ, наряду с регистрируемыми показателями ОВ, внепланового применения ААТ и осложнениями, связанными с лечением. Кроме того, целью исследования является оценка отдаленных результатов ЛТ после РПЭ в отношении мочеполовой системы и ЖКТ и отдаленных результатов ААТ в отношении половой функции и общего качества жизни. Пациентам будут предлагать заполнить 4 коротких вопросника. Показатели будут регистрироваться в начале исследования и затем через 5 и 10 лет [96].

В настоящее время химиотерапию не назначают пациентам с биохимическим рецидивом, но без проявления клинических симптомов. Химиотерапия представляется возможным вариантом лечения пациентов с ГР РПЖ, однако нет однозначного мнения о том, когда следует начинать цитотоксическое лечение [97].

16.5.3. Наблюдение

Тактика динамического наблюдения до выявления метастатических очагов может быть выбрана у больных с суммой баллов по Глисону ≤ 7 , развитием биохимического рецидива через более чем 2 года после хирургического вмешательства и временем удвоения ПСА > 10 мес. У таких больных среднее время до развития метастазов составляет 8 лет и средний период от появления метастатических очагов до смерти – еще 5 лет [7].

16.5.4. Лечение биохимического рецидива после РПЭ

Рекомендации	СР
При развитии местного рецидива и уровне ПСА $\leq 0,5$ нг/мл наиболее эффективным методом является спасительная ЛТ в дозе 64–66 Гр	В
Выжидательная тактика является возможным методом лечения больных с предполагаемым местным рецидивом, при слишком слабом физическом состоянии или нежелании пациента проходить ЛТ	В
При биохимическом рецидиве с большой вероятностью генерализации процесса необходимо раннее назначение ААТ, которая снижает частоту появления клинических метастазов	В
При показаниях к ГТ можно назначать терапию агонистами ЛГРГ/орхидэктомии или бикалутамид в дозе 150 мг/сут	А

СР – степень рекомендации.

16.6. Лечение биохимического рецидива после ЛТ

В недавнем обзоре Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), включившем результаты лечения 2336 пациентов с РПЖ, Grossfeld и соавт. (2002) [98] продемонстрировали, что 92% больных, перенесших ЛТ, в последующем получают ГТ по поводу биохимического прогрессирования заболевания. При отсутствии спасительного лечения среднее время от биохимического рецидива до развития клинического прогрессирования у таких пациентов составляет примерно 3 года.

Возможными методами лечения в этой группе больных являются ГТ или местные операции, такие как спасительная РПЭ, криотерапия и внутритканевая ЛТ [41, 99–108]. Следует отметить, что спасительная РПЭ не получила широкого признания в связи с большим количеством осложнений, таких как недержание мочи, местный рецидив и повреждение прямой кишки. Однако при назначении строго по показаниям этот метод позволяет значительно увеличить безрецидивную выживаемость.

16.6.1. Спасительная РПЭ

Большинство ранее проведенных исследований, посвященных спасительной РПЭ, включали пациентов, которые получали лечение до широкого внедрения в клиническую практику анализа на уровень ПСА и до появления современных технологий ЛТ; кроме того, в большинстве случаев местный рецидив выявляли на поздней стадии.

В связи с этим частота развития осложнений после спасительной РПЭ была очень высокой и достигала 65%. Примерно в 60% случаев пациентам, подвергшимся спасительной РПЭ, было необходимо проведение передней или тотальной экзентерации малого таза, что было связано с высокой частотой развития местного рецидива и коротким периодом до прогрессирования (в среднем всего 1,3 года).

Недавние отчеты об исследованиях, в которые были включены больные, перенесшие спасительную РПЭ в течение последних 10 лет, указывают на более оптимистичные результаты после спасительной РПЭ. В исследовании Gheiler и соавт. (1998) [103] было включено 40 больных со средним уровнем ПСА 14 нг/мл, которым была выполнена спасительная РПЭ. В зависимости от уровня ПСА ≤ 10 нг/мл 3-летняя ОСВ составила 68 и 26% соответственно.

Исследование Garzotto и Weysmaqn (1998) [104] включало 24 больных, которым была выполнена радикальная цистопроstatectomy или РПЭ в комбинации с неадьювантной ААТ. При проведении неадьювантной ААТ отмечалась более низкая частота выявления положительного хирургического края (21%) по сравнению с группой больных, у которых андрогенная блокада не принесла положительных результатов (80%). Также отмечалась четкая взаимосвязь между ОСВ и наличием положительного хирургического края. Так, при среднем периоде наблюдения 5 лет ОСВ при отрицательном и положительном хирургическом крае составляла 95 и 44% соответственно.

В исследовании Vaidye и Soloway (2000) [105] отмечена низкая частота развития осложнений, удовлетворительная функция удержания мочи и только 1 случай биохимического прогрессирования через 36 мес после спасительной РПЭ.

Аналогичные результаты получены в исследовании Stephenson и соавт. (2004) [106], в которое включены 100 больных, последовательно перенесших спасительную РПЭ с незначительным количеством периоперационных осложнений. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости таких пациентов улучшились и были сравнимы с показателями после стандартной РПЭ при аналогичной стадии опухолевого процесса. При изучении случаев в современной практике было отмечено, что 10-летняя ОСВ и ОВ в данной группе составляет 70–75 и 60–65% соответственно. В большинстве случаев локализованный РПЖ, отрицательный хирургический край, отсутствие инвазии семенных пузырьков и /или наличия метастатического поражения лимфатических узлов после спасительной РПЭ являются благоприятными

факторами прогноза, свидетельствующими о лучших показателях безрецидивной выживаемости (примерно 70–80%) по сравнению с пациентами с местно-распространенным РПЖ (40–60%) [107].

В недавно опубликованном отчете об исследовании Lange и соавт. (2010) [108] представлены онкологические и функциональные результаты радикального спасительного лечения местного рецидива РПЖ, проведенного в 2000 г. или позднее, у 55 пациентов. У 40 (72,7%) и 15 (27,3%) был диагностирован соответственно локальный и местно-распространенный РПЖ. Лимфатическое метастазирование и положительный хирургический край отмечались у 11 (20%) и 7 (14%) пациентов соответственно. По данным многовариантного анализа, наиболее значимыми прогностическими факторами локализованного РПЖ (с отрицательным хирургическим краем), являются:

- сумма баллов по Глисон до проведения спасительной РПЭ ($p = 0,02$);
- < 50% положительных биоптатов ($p = 0,001$);
- время удвоения ПСА > 12 мес ($p = 0,001$);
- низкодозная брахитерапия ($p = 0,001$).

После низкодозной брахитерапии полное удержание мочи восстановилось в среднем через 8 мес у преимущественного большинства пациентов; после ДЛТ или высокодозной брахитерапии недержание мочи продолжалось. Спасительная РПЭ является сложной хирургической операцией, которая показывает высокую эффективность при радикальном местном лечении рецидива РПЖ после ЛТ. На основании перечисленных прогностических факторов можно определить показания к спасительной РПЭ и отобрать пациентов, у которых эта операция принесет долгосрочные терапевтические и хорошие функциональные результаты.

16.6.1.1. Краткие рекомендации по радикальной спасительной РПЭ

В целом спасительная РПЭ может быть рекомендована больным с отсутствием выраженной сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, клинической стадией процесса менее T2, суммой баллов по Глисон < 7 и предоперационным уровнем ПСА < 10 нг/мл. У всех остальных пациентов определение местного распространения опухолевого процесса после ЛТ крайне затруднено, в связи с чем повышается риск увеличения объема хирургического вмешательства (передняя, тотальная экзентерация малого таза) и риск развития послеоперационных осложнений, а также наблюдается ухудшение показателей ОСВ.

16.6.2. Спасительная криохирургическая деструкция предстательной железы (КХД ПЖ) при рецидивах после ЛТ

Спасительная КХД ПЖ рассматривается как альтернатива спасительной РПЭ, так как предполагается, что преимуществом данной методики является меньшая травматичность при равной эффективности. Однако в настоящее время опубликовано очень мало отчетов об исследованиях, и результаты этих исследований не являются обнадеживающими. Pesters и соавт. (1997) [109] представили данные о 150 больных, которым была выполнена КХД ПЖ по поводу биохимического прогрессирования после ЛТ ($n=110$) или другого лечения ($n=40$). Среднее время наблюдения составило 13,5 мес, в течение которых у 58% больных было выявлено биохимическое прогрессирование, тогда как отсутствие повышения уровня ПСА выявлено только у 31% больных. Практически у всех больных, перенесших КХД ПЖ, были выявлены серьезные осложнения, среди которых наиболее частые недержание мочи (73%), симптомы обструкции мочевых путей (67%), нарушение половой функции (72%), сильная боль в промежности (8%). В течение 1 года после проведенного лечения удержание мочи восстановилось у большинства больных, хотя выраженное недержание мочи оставалось у 22% больных из 53%.

Как показали результаты исследования Cespedes и соавт. (1997) [110], риск развития недержания мочи и нарушения половой функции в течение 12 мес после криотерапии составляет 28 и 90% соответственно. Кроме того, жалобы на боли в прямой кишке предъявляли 8–40% больных, а в 4% случаев для коррекции осложнений после КХД ПЖ потребовалось хирургическое вмешательство.

В отношении онкологических результатов, по данным недавних исследований, длительная биохимическая ремиссия после выполнения КХД ПЖ имеет место у 50% больных при уровне ПСА до лечения < 10 нг/мл [111].

В недавнем многоцентровом исследовании были проанализированы результаты КХД ПЖ, проведенной 279 пациентам в большом количестве центров, которые принимают участие в Cryo On-Line Data Registry [112]. Уровень ПСА перед лечением составлял $7,6 \pm 8,2$ нг/мл, а сумма баллов по Глисон – $7,5 \pm 1,1$ (медиана 7). Период последующего наблюдения составлял $21,6 \pm 24,9$ мес, а 47 пациентов наблюдали более 5 лет. 5-летняя актуарная биохимическая безрецидивная выживаемость была на уровне $54,5 \pm 4,9\%$ (Phoenix). Как предполагается на основании оставшейся ткани предстательной железы, через 5 лет у $83 \pm 3,5\%$ пациентов отмечался уровень ПСА $\geq 0,2$ нг/мл. Положительные результаты биопсии наблюдались у 15 (32,6%) из 46 пациентов, которым провели биопсию предстательной железы после спасительной криотерапии. Частота развития недержания мочи (требующего использования подгузников) составила 4,4%.

Частота формирования свища прямой кишки составила 1,2 и 3,2% пациентов, перенесших ТУР ПЖ для удаления некротических масс.

16.6.3. Спасительная брахитерапия при рецидиве после ЛТ

Опыт выполнения спасительной брахитерапии при рецидиве после ЛТ крайне мал. Было проведено только 1 репрезентативное исследование со средним периодом наблюдения 64 мес [113–118]. Grado и соавт. (1999) [114] привели данные о результатах лечения 49 больных, которым была выполнена транс-перинеальная брахитерапия под контролем ТРУЗИ, согласно которым 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 48 и 43% соответственно. По данным Beyeret (1999) [115], 5-летняя биохимическая безрецидивная выживаемость отмечена у 34–53% больных при отсутствии местного рецидива РПЖ у 98% больных. Тем не менее отмечен высокий уровень осложнений:

- у 27% больных – недержание мочи;
- у 14% – острая задержка мочи, в связи с чем была выполнена паллиативная ТУР ПЖ;
- в 4% случаев – язва прямой кишки;
- у 2% больных требовалось наложение колостомы.

Вигги и соавт. (2010) [116] опубликовали данные об отдаленных результатах и осложнениях после спасительной брахитерапии палладием-103 и йодом-125 для лечения местного рецидива после первичной ЛТ для лечения РПЖ у 37 пациентов. Медиана наблюдения составила 86 мес (2–156). Медиана дозы для 90% объема предстательной железы равнялась 122 Гр (67–166). 10-летняя ВБР и ОСВ были на уровне 54 и 96% соответственно. Было отмечено 3 осложнения III степени и 1 осложнение IV степени (10,8%). Для достижения лучших результатов и меньшей частоты осложнений рекомендуется более тщательно определять показания для проведения спасительной брахитерапии.

В аналогичном исследовании Мотан и соавт. (2009) [117] провели ретроспективный анализ результатов и осложнений после спасительной брахитерапии йодом-125 у 31 пациента с местным рецидивом РПЖ после первичной брахитерапии йодом-125 и ДЛТ. Средний период наблюдения составил 9 лет (стандартное отклонение ± 4). 1- и 5-летняя ВБР составила 51 и 20% соответственно. 14 пациентов (45%) умерло от РПЖ в среднем (\pm СО) через 73 (± 39) мес наблюдения. Осложнения мочеполовой системы I, II и III степени отмечались у 29, 58 и 3% пациентов соответственно в острой фазе и у 16, 39 и 19% соответственно в поздней фазе. Осложнения ЖКТ I, II и III степени отмечались у 45, 10 и 0% пациентов соответственно в острой фазе и у 48, 3 и 6% соответственно в поздней фазе. Таким образом, после спасительной брахитерапии йодом-125 для лечения местного рецидива РПЖ после ЛТ отмечаются низкие показатели ВБР и высокая частота развития осложнений мочеполовой системы и ЖКТ.

16.6.4. Наблюдение

Для больных с признаками местного рецидива после ЛТ при отсутствии признаков генерализации процесса (с низким риском позднего прогрессирования и медленным повышением уровня ПСА), которые не желают получать радикальное лечение 2-й линии, можно выбрать выжидательную тактику. По результатам ретроспективного исследования, включавшего 248 больных с биохимическим рецидивом после ЛТ, не выявлено преимуществ ГТ в подгруппе больных с временем удвоения уровня ПСА > 12 мес после ЛТ. 5-летняя выживаемость без клинического прогрессирования заболевания при проведении ГТ составила 88%, а при ВТ 92% ($p=0,74$) [118].

16.6.5. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (ВИСУЗ)

Данные об опыте применения ВИСУЗ для лечения местного рецидива РПЖ после ЛТ ограничиваются несколькими ретроспективными исследованиями. Zacharakis и соавт. [119] проанализировали онкологические и функциональные результаты ВИСУЗ у 31 пациента с патоморфологическим местным рецидивом РПЖ после ДЛТ. Средний предоперационный уровень ПСА составлял 7,73 (0,20–20) нг/мл. Средний период наблюдения составил 7,4 (3–24) мес. Среди побочных эффектов наблюдались: стриктура или отторжение некротических масс, требующее хирургического вмешательства, – у 11 (35%) пациентов из 31, инфекции мочевых путей или дизурия – у 8 (26%) и недержание мочи – у 2 (6%). Ректоуретральные свищи отмечались у 2 (7%) пациентов. В целом у 71% пациентов не наблюдалось признаков заболевания после спасительной операции ВИСУЗ.

В аналогичном исследовании Migat и соавт. (2009) [120] проанализировали безопасность и эффективность спасительной операции ВИСУЗ у 167 пациентов с местным рецидивом РПЖ после ДЛТ и установили прогностические факторы для оптимального определения показаний к проведению этой операции.

Успешное лечение местного РПЖ, подтвержденное отрицательными результатами биопсии, отмечалось у 122 (73%) пациентов. Медиана надира ПСА составила 0,19 нг/мл; медиана наблюдения – 18,1 (3–121) мес. 74 пациентам не требовалось проведение ГТ. Актуарная 5-летняя ОВ составила 84%. Значительно более низкие показатели актуарной 3-летней безрецидивной выживаемости отмечались при 3 условиях.

1. Миграция стадии в сторону большего распространения опухоли, диагностированной до ДЛТ, у 53, 42 и 25% для пациентов группы низкого, умеренного и высокого риска соответственно.
2. Увеличение уровня ПСА.
3. Применение андрогенной блокады для лечения РПЖ.

В многовариантном анализе соотношение риска для пациентов группы умеренного и высокого риска составило 1,32 и 1,96 соответственно.

В случаях, когда пациент проходил ААТ, соотношение риска составило 2,8. Осложнения относительно прямой кишки не наблюдались. У 11% пациентов была необходимость имплантации сфинктера уретры, из которых в 49,5% случаев – по причине недержания мочи.

Наиболее серьезными осложнениями спасительной терапии ВИСУЗ являлись недержание мочи и формирование ректоуретрального свища [119–121]. Примерно у 30% пациентов развивалось недержание мочи, причем выраженное недержание мочи, требующее имплантации искусственного сфинктера уретры, отмечалось примерно у 10% пациентов. Положительные онкологические результаты лечения после короткого периода наблюдения (2 года) наблюдались у 30–40% пациентов.

16.6.6. Рекомендации по лечению больных с биохимическим рецидивом после ЛТ

Рекомендации	СР
При местном рецидиве возможно выполнение спасительной РПЭ пациентам, отобранным строго по показаниям, у которых наблюдаются признаки локализованного РПЖ, т.е. уровень ПСА < 10 нг/мл, время удвоения ПСА > 12 мес, проведение низкодозной брахитерапии, сумма баллов по Глисону ≤ 7	В
Криохирургическая деструкция предстательной железы и брахитерапия являются альтернативными методами лечения для пациентов с противопоказаниями к хирургической операции	В
ВИСУЗ может рассматриваться как альтернативный метод лечения, однако пациентам необходимо сообщить об экспериментальном характере этого метода в связи с коротким периодом наблюдения в проведенных исследованиях	
ААТ является возможным методом лечения для пациентов с предположительной генерализацией опухолевого процесса	В

СР – степень рекомендации.

16.7. Рекомендации по терапии 2-й линии после радикального лечения

Рекомендации	СР	
Предполагаемый местный рецидив после РПЭ	Больным с предполагаемым местным рецидивом можно назначать спасительную ЛТ. ЛТ следует проводить в дозах не менее 66 Гр и предпочтительно до достижения уровня ПСА 0,5 нг/мл. Другим пациентам следует рекомендовать активное наблюдение с возможным проведением ГТ в последующем	В
Предполагаемый местный рецидив после ЛТ	Отобранным по показаниям больным можно назначать спасительную РПЭ, при этом пациентам необходимо сообщить о высоком риске развития осложнений, таких как недержание мочи и эректильная дисфункция. Спасительная простатэктомия должна проводиться только в медицинских центрах с достаточным опытом проведения таких операций. Другим пациентам следует рекомендовать активное наблюдение с возможным проведением ГТ в последующем	С
Предполагаемая генерализация опухолевого процесса	Существуют данные, что раннее начало ГТ увеличивает период до местного рецидива РПЖ и тем самым увеличивает выживаемость по сравнению с отсроченной терапией. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны. Местное лечение не рекомендуется, кроме случаев паллиативной терапии	В

СР – степень рекомендации.

16.8. Литература

- Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. J Urol 1998 Oct;160(4):1398–404.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751363>
- Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1996 Feb;88(3-4):166–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632490>
- Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications

- and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988–1990 (updated June 1993). *Urology* 1993 Dec;42(6):622–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256394>
4. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649–59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
 5. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):211–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278094>
 6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999 Aug;162(2):293–306.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411025>
 7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May;281(17):1591–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
 8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1632–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
 9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001 Apr;65(4):1146–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
 10. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24):3973–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
 11. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):1035–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
 12. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 65:965–74.
<http://www.mdconsult.com/das/citation/body/120674870-2/jorg=journal&source=MI&sp=16362265&sid=0/N/16362265/1.html>
 13. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
 14. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989 Apr;141(4):873–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
 15. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999 Apr;17(4):1155.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561174>
 16. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug;50(5):1212–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483331>
 17. Öbek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):762–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458361>
 18. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1387–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751361>
 19. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003 Mar;61(3):607–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>
 20. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004 Aug;94(3):299–302.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>
21. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3:108–14.
 22. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004 May;231(2):279–385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064390>
 23. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009 Mar;19(3):761–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825386>
 24. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Oct;29(10):1380–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271422>
 25. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006 Sep;176(3):954–60; discussion 960. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890665>
 26. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1415–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428249>
 27. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758218>
 28. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan;35(1):18–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891394>
 29. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb;35(2):253–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>
 30. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008 Sep;113(6):895–904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18414809>
 31. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009 Sep;50(9):1394–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690023>
 32. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenberger C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008 Aug;102:446–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410442>
 33. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan;35:9–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828534>
 34. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998 Aug;83(4):739–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9708939>
 35. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998 Jun;51(6):978–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609636>

36. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998 Jun;159(6):2041–6; discussion 2046–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598514>
37. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002 Feb;94(4):987–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920467>
38. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993 May;149(5):1024–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
39. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):1011–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
40. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996 Feb;47(2):225–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607239>
41. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008 Nov;47(11):1441-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>
42. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, Eboru LE, Scardino PT, Koutcher JA, Zakian KL. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005 Aug;236:545–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972335>
43. Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, Gelet A, Lyonnet D. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor—correlation with biopsy findings. *Urology* 2004 May;63:922–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134982>
44. Sala E, Eberhardt SC, Akin O, Moskowitz CS, Onyebuchi CN, Kuroiwa K, Ishill N, Zelefsky MJ, Eastham JA, Hricak H. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006 Jan;238:176–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424250>
45. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006 Nov;296:2329–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>
46. Bolla M, Van Poppel H, Collette L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366:572–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
47. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar;181:956–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
48. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27:2924–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
49. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May;32(2):317–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538500>
50. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1725–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863580>
51. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1436–9; discussion 1439–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302138>
52. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical

- prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999 Dec;54(6):1049–57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604707>
53. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684859>
54. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998 Jan;159(1):173–7;discussion 177–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400465>
55. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay. *Urology* 1995 Jun;45(6):1022–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7539559>
56. Egewa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999 Jan;53(1):148–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886604>
57. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999 Jul;54(1):111–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414736>
58. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004 Oct;64(4):760–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491716>
59. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May;25(15):2035–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
60. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007 Jun;25(16):222–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538167>
61. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008 Dec;72:1298–302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1867227462>
62. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
63. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May;71:23–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207668>
64. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71:346–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234451>
65. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M et al. Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb;67:610–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236978>
66. Mitchell DM, Perry L, Smith S et al. Assessing the effect of a contouring protocol on postprostatectomy radiotherapy clinical target volumes and interphysician variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Nov;75:990–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345515>
67. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov;69:1090–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967303>
68. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84:121–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307>
69. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-

- positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec;341:1781–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
70. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7:472–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
 71. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initials results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
 72. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr;24:1868–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
 73. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97:247–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
 74. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001 Dec;166:2208–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>
 75. Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998 Feb;159:357–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649239>
 76. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan;91:66–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
 77. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007 Sep;178 (3 Part 1):864–70; discussion 870–1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631342>
 78. Spiess PE, Lee AK, Busby JE, Jordan JJ, Hernandez M, Burt K et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2007 Feb;99:321–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155975>
 79. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for nodepositive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan;27:100–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047295>
 80. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004 Mar;171:1141–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>
 81. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008 May;179:1830–7; discussion 1837.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378>
 82. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008 Jan;179:156–61; discussion 161–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001801>
 83. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001 Aug;58(2):146–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489683>
 84. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):17–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684860>
 85. Moul JW. Treatment of PSA only recurrence of prostate cancer after prior local therapy. *Curr Pharm Des* 2006;12:785–98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515495>

86. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct;(4):CD005009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>
87. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchovsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999;3(3):287–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851335>
88. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996 Nov;48(5):800–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911533>
89. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30(Suppl 1):22–5, discussion 38–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8977986>
90. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998 Jan;51(1):137–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457309>
91. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy—first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol (Suppl)* 2003;1:24, no. 86.
92. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999 Jan;2(S1):21–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496853>
93. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998;159(Suppl):130 (abstr).
94. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999;161(Suppl):299 (abstract).
94. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
95. Pearce A, Choo R, Danjoux C, Morton G, Loblaw DA, Szumacher E et al. Effect of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen suppression on quality of life in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 May;65:78–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16563657>
96. Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Apr;19:167–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359901>
97. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jan;53:68–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920184>
98. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002 Aug;168(2):530–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131303>
99. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):900–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492>
100. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):894–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491>
101. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995 Sep;154(3):1103–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608>
102. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995 Jan;153(1):104–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>
103. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998 May;51(5):789–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610593>
104. Garzotto M, Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer:

- result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998 Mar;159(3):950-4;discussion 954-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190>
105. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000 Dec;164(6):1998-2001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900>
 106. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2239-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239>
 107. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy] *Urologe A* 2006 Apr;45(4):474-81 [Article in German].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521>
 108. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010 Mar;57(3):437-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>
 109. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997 Mar;157(3):921-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600>
 110. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997 Jan;157(1):237-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261>
 111. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008 Aug;180(2):559-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554664>
 112. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990 Sep;144(3):704-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388332>
 113. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998 Nov;49(2):103-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10052875>
 114. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999 Jan;53(1):2-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886580>
 115. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999 Nov;54(5):880-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565751>
 116. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate. *Int J Radiat Oncol Biol* 2010 Feb 4 [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138442>
 117. Moman MR, van der Poel HG, Battermann JJ, Moerland MA, van Vulpen M. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2009 Oct 20 [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
 118. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003 Feb;97(4):1127-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569615>
 119. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):786-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564135>
 120. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Midterm results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):640-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>
 121. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, Shaw G, Illing R, Allen C, Kirkham A, Emberton M. Rectal fistulae

after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009 Feb;103(3):321–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1902161>

17. ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ (ГР РПЖ)

17.1. Введение

РПЖ – это гетерогенное заболевание. Механизмы воздействия андрогенов на клетки РПЖ недостаточно изучены [1–5], но недавние исследования дают некоторое представление о них [6, 7]. Известно, что андрогенная абляция способствует развитию гормоннезависимых клеток и они постепенно замещают собой большую часть других клеток опухоли. Нарушение регуляции андрогенной функции является определяющим фактором в развитии ГР РПЖ [8].

Предполагается, что существует 2 основных взаимодействующих механизма развития ГР РПЖ, один из которых зависит (АР-зависимый), а другой не зависит (АР-независимый) от андрогеновых рецепторов (АР).

17.1.1. АР-независимые механизмы

АР-независимые механизмы могут быть связаны с нарушением процесса апоптоза в результате нарушения регуляции онкогенов. Высокие уровни экспрессии белка Bcl-2 наблюдаются чаще по мере прогрессирования РПЖ, а предотвращение разрушения микротрубочек может способствовать развитию антиапоптотического действия Bcl-2. Действительно, наиболее активные методы химиотерапии в лечении ГР РПЖ основываются на процессе замедления формирования микротрубочек. При ГР РПЖ наиболее часто наблюдается мутация антионкогена p53. Исследования показали, что наличие сверхэкспрессии белка Bcl-2 и гена p53 в тканях после удаления предстательной железы означает агрессивное клиническое течение опухолевого процесса [12–14]. В настоящее время проводятся исследования, цель которых изучить механизмы действия Bcl-2 [15], поскольку в этот процесс могут быть также вовлечены онкоген MDM2 [16] и ген-супрессор PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) [17].

17.1.2. АР-зависимые механизмы

АР-зависимые механизмы, действующие напрямую, составляют основу патологического процесса. Предполагается, что лиганднезависимая активация АР может осуществляться путем активации тирозинкиназного патогенетического пути (IGF-1, KGF, EGF). Эпидермальный фактор роста (EGF) также является сильным митогеном стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы. Он образуется местно в больших количествах и действует как паракринный стимулятор. В АР-независимых опухолях большее значение может иметь аутокринная стимуляция, которая способна привести к нерегулируемому разрастанию клеток опухоли.

Аmplификация и сверхэкспрессия АР в опухолевых тканях наблюдается у 1/3 больных ГР РПЖ [21–23] и может привести к гиперчувствительности андрогеновых рецепторов. Мутации АР иногда приводят к нарушениям их функции [3–5, 24]. В то же время наблюдается увеличение количества андрогенов внутри клетки от конверсии *in situ* [25, 26].

Увеличение их количества может быть результатом увеличения числа энзимов, которые участвуют в синтезе андрогенов [27].

Поскольку мутации АР встречаются лишь в небольшой субпопуляции опухолевых клеток, сомнительно, чтобы они являлись причиной всех проявлений при АР-независимом состоянии опухоли [28]. Возможно, мутации АР происходят под воздействием отбора со стороны антиандрогенов [29]. Недавнее открытие возможности слияния гена TMPRSS2, который регулируется андрогенами, и семейства онкогенов EGR-ETS [30] позволяет предположить возможность регуляции онкогенов с помощью механизмов регуляции андрогенов. В процессе слияния генов элемент андрогенрегулируемого гена, который реагирует на андрогены, ассоциирует с генами, которые обычно не регулируются андрогенами, и, таким образом, эти гены тоже становятся андрогензависимыми. В настоящее время применение этого метода в лечении ГР РПЖ рассматривается только теоретически. Даже у пациентов после кастрации в тканях пораженных метастазами, часто обнаруживается высокое содержание андрогенов, что указывает на наличие интракринального синтеза [27, 31]. Возможно, высокий уровень содержания холестерина в предстательной железе запускает определенные андрогенные механизмы [1].

17.2. Определение рецидивного РПЖ после кастрации

Термин «гормонорезистентный рак предстательной железы» обобщает слишком многие симптомы и объединяет группы больных с существенно различающимся средним временем выживания (см. табл. 20).

Таблица 20. Приблизительное среднее время выживания пациентов с ГР РПЖ различных клинических групп

Характеристика больного	Среднее время выживания
<i>Больные с ростом ПСА без наличия клинических симптомов</i>	
Без метастазов	24–27 мес
С минимальным количеством метастатических очагов	16–18 мес
Массивное метастатическое поражение	9–12 мес
<i>Больные с ростом ПСА с наличием клинических симптомов</i>	
С минимальным количеством метастатических очагов	14–16 мес
Массивное метастатическое поражение	9–12 мес

Точного определения рецидивного РПЖ в настоящее время не существует, поэтому несколько исследовательских групп недавно опубликовало практические рекомендации по определению ГР РПЖ [31–34]. Для описания разновидностей РПЖ, который развивается после курса начальной аблационной ГТ, используются различные термины, включая «гормонорезистентный РПЖ», «андрогеннезависимый РПЖ» и «гормоннезависимый РПЖ» [1]. РПЖ, резистентный к кастрационным методам терапии, но при этом гормоночувствительный был выделен в отдельную группу с появлением новых лекарственных препаратов, направленных непосредственно на андрогеновые рецепторы (например, MDV3100) или на блокирование синтеза андрогенов (например, ингибитор СУР 17) (см. ниже раздел 17.8.5.2) [35, 36]. Необходимо различать РПЖ, резистентный к кастрации, но чувствительный к другой ГТ, и ГР РПЖ. Применение при РПЖ, резистентном к кастрации, ГТ 2-й линии, включая отмену антиандрогенов, эстрогены и кортикостероиды, нередко дает положительный результат, тогда как истинный ГР РПЖ нечувствителен к любым гормональным воздействиям.

В табл. 21 приводится список ключевых показателей ГР РПЖ.

Таблица 21. Характеристика ГР РПЖ

<ul style="list-style-type: none"> • Кастрационный уровень содержания тестостерона в сыворотке крови (тестостерон < 50 нг/дл либо < 1,7 нмоль/л) • Три последовательных повышения уровня ПСА с интервалом не меньше 1 нед, в результате чего уровень ПСА увеличивается в 2 раза по 50% относительно надира, при уровне ПСА > 2 нг/мл • Антиандрогены не применяются как минимум в течение 4 нед* • Прогрессирование ПСА, несмотря на последующую ГТ**
--

*Необходимо предварительно прекратить прием антиандрогенов либо провести 2-ю линию ГТ, чтобы критерии соответствовали ГР РПЖ.

**Прогрессирование костных очагов: прогрессирование или возникновение 2 и более очагов в костях по результатам остеосцинтиграфии или в мягких тканях по результатам исследования на основании критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), либо при увеличении диаметра метастатических лимфатических узлов ≥ 2 см.

17.3. Оценка результатов терапии у больных андрогеннезависимым РПЖ

Оценка результата терапии для больных андрогеннезависимым РПЖ должна проводиться на основании недавно опубликованных рекомендаций RECIST по оценке реакции на терапию у больных с солидными опухолями. Однако у 80–90% больных невозможно определить очаги с 2 измеряемыми показателями. Кроме того, при наличии мягкотканых образований прогноз обычно хуже, чем при наличии только костных метастазов.

Определение точного количества остеобластных костных метастазов до сих пор вызывает трудности. При определении количества метастазов можно использовать МРТ осевого скелета [38]. Поскольку причину смерти больных с РПЖ часто трудно определить, более достоверным показателем является ОВ, а не ОСВ [39].

17.3.1. Уровень ПСА как критерий ответа на терапию

Во многих современных исследованиях уровень ПСА используется в качестве критерия ответа на терапию, несмотря на то? что до сих пор не существует четких рекомендаций в отношении должных показателей степени и длительности снижения уровня ПСА. Хотя ПСА-скрининг применяется для оценки эффективности лекарственных препаратов, достоверность этого метода и, соответственно, возможность применять его для результатов лечения, вызывает сомнения. Испытания вакцин Sipuleucel-T (Provenge) (40) и TRICOM (PROSTVAC) [41] показали высокую степень ОВ без изменений уровня ПСА и поставили под вопрос возможность использо-

вания ПСА в качестве индикатора при применении негормональных препаратов, не вызывающих патологических изменений в клетках [42].

Кроме того, в значениях уровня ПСА наблюдается значительный разброс из-за нестационарного воздействия препаратов на выработку ПСА. Данные, полученные в результате применения ПСА для индикации, необходимо использовать в совокупности с другими данными клинических исследований, и при этом учитывать воздействие лекарственных препаратов, используемых при терапии, на экспрессию ПСА [43–50].

Однако с помощью воспроизводимых методов исследования было доказано, что снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ относительно уровня до начала терапии означает большую вероятность выживания [51, 52]. В ходе исследований Kelly и соавт. [51] у 110 больных с понижением уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного в процессе проводимой терапии медиана выживаемости составила больше 25 мес, тогда как у тех больных, у которых не наблюдалось такого снижения уровня ПСА, медиана выживания составила всего 8,6 мес. Согласно результатам исследований Smith и соавт. [52] при снижении уровня ПСА $\geq 50\%$ на протяжении по крайней мере 8 нед среднее время выживания увеличивается и составляет 91 нед по сравнению с 38 нед у больных с меньшей степенью снижения уровня ПСА.

В результате исследования TAX 327 также были отмечены улучшенные показатели выживаемости среди больных с нормальным уровнем ПСА (< 4 нг/мл) (медиана выживаемости 33 мес) по сравнению с больными, у которых уровень ПСА был нарушен (медиана выживаемости 15,8 мес). Исследования также показали, что изменение уровня ПСА не являлось суррогатным маркером эффективности терапии, поскольку одинаковый уровень ПСА наблюдался у больных обеих групп (45%), получавших доцетаксел, а показатели выживаемости улучшились только среди пациентов, получавших доцетаксел по 3-недельной схеме. Согласно последним данным исследований TAX 327 снижение уровня ПСА $\geq 30\%$ указывает на высокую вероятность выживаемости [103].

17.3.2. Другие параметры

Исследования других потенциальных молекулярных маркеров для оценки эффективности терапии находятся пока в начальной стадии. Например, существует возможность взаимосвязи между положительными результатами анализа с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и низкими показателями выживаемости [53], но прежде чем применять этот метод на практике, необходимо подтвердить его действенность. Другим, более интересным, потенциальным маркером может служить метод с использованием числа циркулирующих клеток опухоли (число CTC), который был исследован параллельно с абиратероном. В ряде исследований результаты применения числа CTC показали наличие прямой связи последнего с уровнем выживаемости [54–56], это говорит о возможном появлении нового индикатора выживаемости. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) недавно санкционировало проведение соответствующих исследований для числа CTC.

При лечении больных с выраженными симптомами костного поражения свидетельством эффективности терапии может служить уменьшение уровня или полное исчезновение болевого синдрома [57].

17.3.3. Регистрируемые показатели проводимых исследований

Все больше исследователей используют в качестве оценки эффективности терапии субъективные параметры. Однако не следует забывать о следующих положениях.

- Цели исследований должны быть поставлены четко и служить для подтверждения существующих гипотез. Необходим отдельный отчет по изменению каждого параметра исследований.
- Показания, полученные в результате применения ПСА в качестве индикатора, должны рассматриваться в совокупности с другими данными клинических исследований параметров эффективности.
- Цели, направленные на исследования возможностей улучшения качества жизни, должны рассматриваться отдельно у пациентов с соответствующими симптомами.
- Однако на практике оценка эффективности лечения должна основываться на уменьшении выраженности симптомов, увеличении времени выживания или других предварительно намеченных показателях.

17.4. Рекомендации по оценке терапевтического эффекта проводимого лечения

Рекомендации	УД
Снижение уровня ПСА $\geq 30\%$ от исходного на протяжении 8 нед указывает на значительно лучший прогноз, чем при уменьшении уровня ПСА $< 30\%$.	1a
При наличии ГР РПЖ с неместными метастазами необходимо пользоваться критериями оценки RECIST	1b
У пациентов с ярко выраженными симптомами метастатического ГР РПЖ можно определить степень эффективности терапии по уменьшению выраженности симптомов	1b

УД – уровень доказательности.

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (свод медицинских критериев оценки ответа солидных опухолей на терапию).

17.5. Антиандрогенная терапия при ГР РПЖ

Возможность развития андрогеннезависимого РПЖ свидетельствует о том, что болезнь может прогрессировать даже после кастрации. Кастрационный уровень тестостерона должен быть документально зафиксирован, так же как уровень тестостерона в сыворотке крови < 50 нг/дл (1,7 нмоль/л) при первичном рецидиве после ГТ [32, 58].

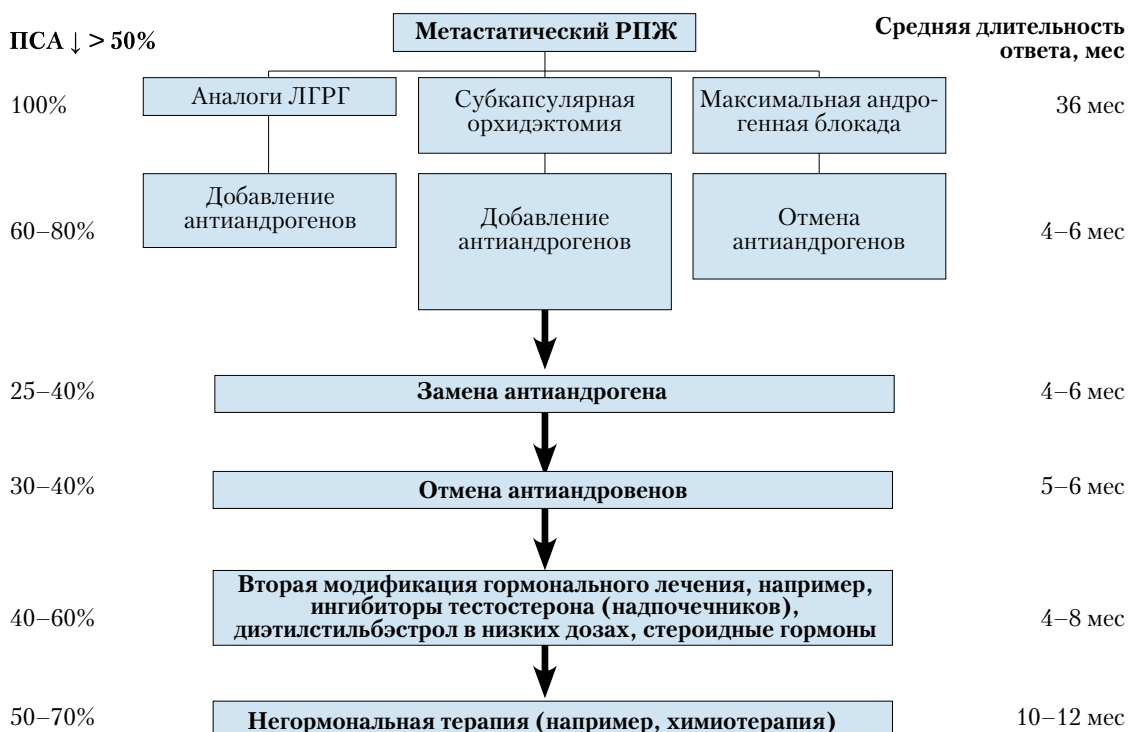
Продолжительное подавление андрогенов, вырабатываемых яичками при кастрационно-резистивном РПЖ, имеет минимальное общее воздействие. Однако существуют рекомендации по продолжению ААТ аналогами ЛГРГ несмотря на повышение уровня ПСА основанные на результатах исследований Матти и соавт. [59]. В ходе этих исследований выяснилось, что у пациентов, не получающих терапию МАБ, показатели выживаемости намного ниже. Однако 2 последних исследования не подтвердили эти данные, продемонстрировав лишь незначительные преимущества по показателям выживаемости у больных, продолжавших получать аналоги ЛГРГ на фоне 2-й и 3-й линии цитотоксической терапии [60, 61].

Кроме того, исследования по замене тестостерона при ГР РПЖ поставили под сомнение целесообразность применения аналогов ЛГРГ в терапии. Оптимальным решением по замене тестостерона является снижение темпов роста опухоли с помощью больших доз тестостерона. Недавно были опубликованы результаты по крайней мере 2 исследований I фазы [62, 63], демонстрирующих целесообразность применения этого метода. После того, как были изучены результаты исследований с применением ПСА, планируется начать исследования II фазы.

Однако пока нет достоверных данных о возможной перспективе, даже незначительное улучшение, которое может быть достигнуто дальнейшим блокированием андрогенов, оказывается предпочтительнее. Поэтому для таких пациентов целесообразным считается продление ААТ на неопределенный срок.

17.6. ГТ 2-й линии

Для больных с рецидивным раком после ААТ существует много вариантов терапии. Они включают отмену антиандрогенов, прием дополнительных антиандрогенов, замена одного антиандрогена другим, применение эстрогенов, аденоблолирующих средств и других, более современных, подходов [64]. На рис. 1 кратко описаны методы терапии и ожидаемый ответ на них.



ЛГРГ – лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, МАБ – максимальная блокада андрогенов, ДЭС – диэтилстильбэстрол.

Рис. 1. Схема потенциальных методов терапии после повышения уровня ПСА в результате первичной ГТ

17.7. Синдром отмены антиандрогенов

В 1993 г. Kelly и Sher [65] продемонстрировали клиническое улучшение и снижение уровня ПСА у больных, прекративших принимать флутамид на фоне прогрессирования заболевания. Открытие синдрома отмены антиандрогенов стало ключом к пониманию механизма развития андроген-независимости, а также к трактовке клинических исследований и лечению больных [66–69]. Примерно у 1/3 пациентов наблюдали улучшение состояния при отмене антиандрогенов со снижением уровня ПСА $\geq 50\%$ на протяжении приблизительно 4 мес (табл. 22). Эффект отмены антиандрогенов также был отмечен при терапии бикалутамидом и мегестрола ацетатом [70–76]. Недавнее исследование SWOG 9426 показало увеличение уровня ПСА на фоне проведения комбинированной блокады андрогенов в группе из 210 больных с опухолями M0 или M1. Улучшение наблюдалось у 21% больных, хотя рентгенографического подтверждения не было. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 3 мес, причем у 19% больных (только без признаков отдаленных метастазов) время выживания без признаков прогрессирования достигало 12 мес. Среди факторов, влияющих на увеличение показателей безрецидивной выживаемости и ОВ, отмечены длительное неиспользование стероидных препаратов, низкий уровень ПСА до начала терапии и отсутствие отдаленных метастазов. Такие результаты были получены в результате исследования группы больных, получающих комбинированную блокаду андрогенов после отмены антиандрогенов. В настоящее время нет данных по эффекту отмены после проведения 2-й линии ААТ.

Таким образом, отмена антиандрогенов должна рассматриваться как 1-я линия терапии больных с рецидивом, несмотря на ограниченную эффективность (уровень достоверности 2).

Таблица 22. Частота и продолжительность ответа ПСА у пациентов после отмены антиандрогенов

Антиандроген	Число пациентов	> 50% снижение ПСА, число пациентов (%)	Продолжительность, мес
Флутамид	57	16 (28%)	4,0
Флутамид	82	12 (15%)	3,5
Флутамид	39	11 (28%)	3,7
Флутамид	21	7 (33%)	3,7
Бикалутамид	17	5 (29%)	5,0
Общие результаты	210	44 (21%)	3 (медиана)

17.8. Альтернативная терапия после первичной ГТ

За исключением больных с некастрационным уровнем тестостерона, бывает трудно определить, в какой группе пациентов наиболее вероятны улучшения в результате применения 2-й линии ГТ.

17.8.1. Бикалутамид

Бикалутамид – это нестероидный антиандроген, эффективность которого зависит от назначаемой дозы: чем больше доза препарата, тем существенней снижается уровень ПСА [78]. Самая многочисленная группа пациентов с ГР РПЖ, проходящих курс лечения бикалутамидом (дозировка 150 мг) включает 52 человека [79]. Наблюдался ярко выраженный паллиативный эффект, а ПСА-ответ отмечался у 20% пациентов (понижение уровня на 50% и более), не связанный с паллиативным эффектом. В настоящее время проводится рандомизированное исследование (TARP), основанное на связи дигидротестостерона (ДГТ) с андрогеновыми рецепторами, целью которого является сравнение эффективности терапии с применением бикалутамида в дозе 50 мг с дутастеридом или плацебо при ГР РПЖ, протекающем без метастазов. Назначение дополнительного антиандрогена (например, бикалутамида или флутамида) у больных с ростом ПСА во время подавления функции половой железы вызывает снижение роста уровня ПСА только у небольшого числа пациентов [81–83].

17.8.2. Переход на альтернативную ААТ

В последнее время проявляется повышенный интерес к другому методу терапии – альтернативной ААТ [84]. После прекращения полного блокирования андрогенов у 232 пациентов с прогрессирующим заболеванием (у 76% верифицирован РПЖ стадии M1b) эффект отмены антиандрогена отмечен у 31 (15,1%) больного. ГТ 2-й линии проводилась путем назначения альтернативного нестероидного препарата (т.е. если вначале больной принимал флутамид, его заменяли на бикалутамид, и наоборот). Общее снижение уровня ПСА > 50% наблюдалось у 83 (35,8%) больных независимо от ранее зафиксированного эффекта отмены, и продолжалось более 6 мес. При этом чем выше был уровень ПСА на момент начала терапии 2-й линии, тем короче было время безрецидивного выживания и тем меньше снижался уровень ПСА.

17.8.3. Отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоканазола

Надпочечники синтезируют около 10% андрогенов. Некоторые опухолевые клетки у больных андрогеннеза-

висимым РПЖ, очевидно, обладают способностью восстанавливать андрогенную чувствительность, поскольку клиническое улучшение вызывается дальнейшим снижением уровня андрогенов после двусторонней адренэктомии или применения препаратов, сдерживающих выработку адrenaльных стероидов.

Этот механизм лежит в основе лечения с помощью аминоглутетимида, кетоконазола и кортикостероидов [85–89], в результате которого почти у 25% больных на протяжении 4 мес наблюдается снижение уровня ПСА. Однако назначение кетоконазола одновременно с отменой ААТ приводит к большей частоте ответа на терапию (32% больных против 11%) и более длительному снижению уровня ПСА (8,6 мес против 5,9 мес) по сравнению с отменой антиандрогена без терапии кетоконазолом [89].

17.8.4. Эстрогены

Исследования на животных показали, что при РПЖ обычно наблюдается экспрессия эстрогеновых рецепторов, которые активируются после андрогенной аблации. Эксперименты *in vitro* показали, что эстрогены могут активировать мутировавшие андрогенные рецепторы, выделенные из клеток опухоли, тогда как применение больших доз эстрогенов вызывает объективное улучшение в показателях выживаемости. Причиной, возможно, является митотический блок, предотвращающий непосредственное воздействие цитотоксических препаратов на клетки в результате срабатывания апоптотического механизма [90, 91]. Недавно с помощью диэтилstilбэстрола (ДЭС) [92–94] удалось достичь снижения уровня ПСА от 24 до 80% с ОВ 63% на протяжении 2 лет. Однако даже малые дозы ДЭС вызвали приблизительно у 1/3 (31%) больных развитие тромбоза глубоких вен, а у 7% – инфаркт миокарда.

17.8.5. Перспектива применения антиандрогенных препаратов

За последние 2 года исследования I–II фазы были разработаны новые сильные препараты для лечения ГР РПЖ, которые можно будет использовать на практике после того, как рандомизированные их испытания III фазы принесут положительные результаты. Более того, они подтверждают, что гормонорезистентный рак не обязательно может быть гормонорезистентным (см. выше раздел 17.2).

17.8.5.1. MDV3100

Первым из этих препаратов стала MDV3100, новый антиандроген, который предотвращает попадание андрогеновых рецепторов в клеточные ядра в отличие от препаратов, используемых в настоящее время, этому не препятствующих. Предполагается, что это может предотвратить экспрессию клеток опухоли. На конференции ASCO в 2009 г. был представлен отчет об исследованиях I–II фазы на основании данных о 140 пациентах с ГР РПЖ [95]. В этом исследовании по подбору доз наблюдалось снижение уровня ПСА > 50% у пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, и у 45% больных с химиорезистентным РПЖ, устойчивых к химиотерапии. На основании этих результатов недавно было начато исследование III фазы, включающее более 1000 пациентов с метастатическим ГР РПЖ после химиотерапии, целью которого стало увеличение ОВ.

17.8.5.2. Абиратерона ацетат

Второй исследуемый препарат – ингибитор CYP17, абиратерона ацетат. Как показали результаты исследования пациентов с ГР РПЖ, этот препарат способен снизить уровень ПСА > 50% у 85% пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии [96], у 50% пациентов, предварительно прошедших курс терапии доцетакселом [97, 98], и даже у 33% пациентов после предварительной терапии кетоконазолом [98]. У 40% пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, наблюдается снижение уровня ПСА > 90% [96].

В испытаниях I–II фазы наиболее многочисленная группа пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, включает 96 человек. При использовании дозы в 1000 мг снижение уровня ПСА > 50% наблюдалось у 67% больных, а > 90% – у 19%. Частичное улучшение (на основании критериев RECIST) наблюдались у 37% больных. Среднее время до развития рецидива составило 1 год [7]. Такие многообещающие результаты привели к проведению 2 крупных исследований III фазы. Одно из них проводилось на пациентах, устойчивых к химиотерапии ($n = 1158$, исследование завершено), другое – на пациентах, ранее не подвергавшихся химиотерапии ($n = 1000$, набор больных продолжается). В обоих исследованиях главная цель – это улучшение показателей ОВ.

В заключение необходимо отметить, что результаты применения обоих препаратов являются предварительными и что оба препарата до сих пор применяются только в клинических исследованиях. Однако улучшение, отмеченное у пациентов после приема данных препаратов в процессе исследований, позволяет предположить их важное значение в лечении пациентов с ГР РПЖ в будущем (согласно критериям RECIST и показателям ответа ПСА на проводимую терапию).

17.9. Негормональная терапия (цитотоксические препараты)

Существует несколько проверенных на практике методов химиотерапии для лечения метастатического гормонорезистентного рака (табл. 23). Проводятся многочисленные исследования разнообразных подходов к лечению с участием всех известных биологических механизмов. Детальный обзор не приводится

в данных рекомендациях [6], поскольку большинство лекарственных препаратов являются экспериментальными (кроме доцетаксела).

Значительное улучшение медианы выживаемости (приблизительно на 2 мес) наблюдалось у пациентов, проходивших курс химиотерапии с применением доцетаксела, по сравнению с теми, кто проходил терапию с применением митоксантрона и преднизона [99, 100]. Во время исследования SWOG 99-16 уменьшение болевого синдрома было одинаковым в обеих группах, хотя побочные эффекты наблюдались значительно чаще у пациентов, принимающих доцетаксел, чем у тех, кто принимал митоксантрон.

Таблица 23. Изменения уровня ПСА, среднее выживаемость, время до прогрессирования и уменьшение болевого синдрома в крупном рандомизированном исследовании III фазы с применением химиотерапии у больных с ГР РПЖ

Исследование TAX 327	Число пациентов	Уменьшение уровня ПСА > 50%	Уменьшение болевого синдрома	Выживаемость, мес	Время до прогрессирования
Митоксантрон		32%	22%	16,5	–
Доцетаксел, 75 мг/м ²		45% ¹	35% ³	18,9 ¹	–
Доцетаксел, 30 мг/м ²		48% ¹	31%	17,4	–
SWOG 99-16					
Митоксантрон	336	50% ¹	–	17,5 ²	6,3 мес ¹
Бикалутамид	338	27%	–	15,6	3,2 мес
CALGB 9182					
Гидрокортизон	123	38% ⁴	–	12,3	2,3 мес
Митоксантрон/НС	119	22%	–	12,6	3,7 мес
Tannock и соавт.					
Преднизон	81	22%	12%	–	43 нед ¹
Митоксантрон /Pred	80	33%	29% ²	–	18 нед

EMP – эстрамустин; НС – гидрокортизон; Pred – преднизон; ¹p < 0,000; ²p – 0,001; ³p – 0,01; ⁴p < 0,03.

17.9.1. Время назначения химиотерапии при метастатическом ГР РПЖ

Время назначения химиотерапии при метастатическом ГР РПЖ может быть разным. У пациентов с ярко выраженными симптомами рекомендуется начать ее немедленно и по возможности назначить 3-недельную схему введения, поскольку такая схема лечения ассоциируется с улучшением показателей выживаемости. Однако еженедельная схема лечения приводит к уменьшению проявлений тех же симптомов и ее можно применять у больных, которые по каким-либо причинам не могут пройти оптимальный курс лечения (уровень достоверности 1b), поскольку такое лечение более эффективно, чем любая заместительная терапия [101]. Для пациентов с отсутствием симптоматики не просто определить время назначения терапии, поэтому необходимо рассматривать каждый случай индивидуально.

Было описано несколько отрицательных прогностических факторов, например уровень ПСА > 114 нг/мл, время удвоения ПСА < 55 дней либо наличие висцеральных метастазов во внутренние органы. На основании исследований TAX 327, проводимых на группе пациентов, недавно была с большей точностью определена группа повышенного риска развития заболевания. Среди прогностических факторов отмечены метастазы во внутренние органы, боль, анемия (Hb < 13 г/дл), ухудшение результатов скинтиграфии и прохождение терапии эстрамустином перед началом терапии доцетакселом. Больные были распределены по 3 группам: низкая (0–1 фактор), средняя (2 фактора) и высокая (3–4 фактора) вероятность развития болезни, в соответствии с которыми было выделено 3 различные медианы ОВ – 25,7; 18,7 и 12,8 мес соответственно [103]. Кроме того, 2 независимых исследования показали, что уровень С-реактивного белка (СРБ) < 8 мг/л (ОР 2,96) может указывать на возможность улучшения показателей выживаемости [104, 105]. Возраст сам по себе не является противопоказанием к приему доцетаксела [106]. В настоящее время пациентам с метастатическим ГР РПЖ химиотерапия назначается только в рамках клинических исследований, поэтому необходимо рекомендовать пациентам принимать в них участие.

17.9.2. Таксаны в комбинированном лечении ГР РПЖ

В настоящее время проводится несколько исследований I и II фазы, направленных на возможность дальнейшего улучшения результатов лечения. В этих исследованиях применение комбинации таксанов и анти-bcl-2, кальцитриола (исследование приостановлено из-за внезапной токсичности), эксисулинда и талидомида приводило к снижению уровня ПСА приблизительно в 60% случаев [107–110].

Во время проведения рандомизированного исследования II фазы, имеющего целью сравнить результаты терапии только доцетакселом и доцетакселом в комплексе с талидомидом [107], 75 больных ГР РПЖ, ранее не получавших химиотерапию, были рандомизированы на получение доцетаксела в дозе 30 мг/м² на протяжении 5 из каждых 6 нед, либо доцетаксела в той же дозировке и по той же схеме в комбинации с талидомидом в дозе 200 мг перорально каждый день. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ чаще наблюдалось в группе, получающей комбинированное лечение (53%), по сравнению с группой, получающей только доцетаксел (37%) (статистически недостоверно). В результате наблюдений, которые велись на протяжении 18 мес, медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составила 5,9 мес и 68% соответственно в группе больных, принимающих доцетаксел и талидомид, тогда как в группе больных, принимающих только доцетаксел, эти показатели составили 3,7 мес и 43% (статистически недостоверно). Однако у пациентов наблюдались выраженные побочные эффекты: у 28% больных в группе комбинированной терапии наблюдались тромбоэмболические осложнения, тогда как в группе принимающих только доцетаксел таких осложнений не было. Проводимое в настоящее время исследование III фазы среди пациентов с ГР РПЖ подтвердило потенциальную целесообразность применения талидомида по сравнению с плацебо при лечении больных с неметастатическим РПЖ с безрецидивной выживаемостью 15 мес против 9,6 мес ($p=0,0002$) [111].

В настоящее время также проводятся исследования по применению синтетических препаратов в комбинации с доцетакселом. Особенно пристальное внимание уделяется препаратам, нацеленным на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Поскольку исследования I–II фазы показали интересные результаты, сейчас проводится несколько крупных исследований III фазы (в каждом участвует около 1000 больных) с использованием либо бевацизумаба (моноклональное антитело), афлиберсепта (блокатор VEGF), сунитиниба (антирецептор VEGF) либо дасатиниба (анти-Src).

17.9.3. Митоксантрон в комбинации с кортикостероидами

Применение митоксантрона в комбинации с кортикостероидами [112, 113] широко исследовано на основании лечения преимущественно больных с ярко выраженными симптомами опухолевых очагов в костях в результате ГР РПЖ. В процессе исследования CALGB 9182 [113] 244 пациента с симптомами метастатического ГР РПЖ были рандомизированы на группы: терапией митоксантроном в комбинации с гидрокортизоном в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед либо терапией только гидрокортизоном. При этом не наблюдалось изменений показателей выживаемости, уровня ПСА или средней безрецидивной выживаемости. Однако качество жизни было значительно улучшено в группе лечения комбинацией препаратов. В другом исследовании [112] больные с костными метастазами в результате ГР РПЖ и болевым синдромом ($n=161$) были рандомизированы – группа получения митоксантрона в комбинации с преднизолоном и получения только преднизона. Уменьшение болевого синдрома оказалось более значительным в группе лечения комбинацией препаратов (29%) по сравнению с группой принимающих только преднизон (12%, $p=0,01$). Более того, период временного благополучия длился дольше у больных, получавших митоксантрон (43 нед против 18 нед, $p < 0,0001$). При этом в уровне ПСА и среднем времени выживания не наблюдалось значительных различий. Однако качество жизни было значительно улучшено в группе комбинированного лечения.

17.9.4. Альтернативное комбинированное лечение

Обнадёживающие результаты применения альтернативных схем лечения были получены в ходе клинических исследований II фазы [114–117], в которых применялись пегилированный доксорубин, комбинация паклитаксела, карбоплатина и эстрамустина, комбинация винбластин, доксорубин и радионуклидов и комбинация доцетаксела и митоксантрона. Отсутствие репрезентативных рандомизированных исследований III фазы и данных о долговременном эффекте терапии – основные проблемы, связанные с этими исследованиями.

17.9.5. Эстрамустин в комбинированном лечении

В ходе проспективных клинических исследований попытка усиления действия эстрамустина на микротрубочки при его использовании в комбинации с другими препаратами дала положительные результаты. Применение эстрамустина с винбластином – наиболее изученная комбинация на данный период. В проспективных рандомизированных исследованиях применялись различные дозы эстрамустина и винбластин, но достичь улучшения уровня ПСА и других показателей удалось лишь в 3 случаях. Хотя время до рецидива и частота снижения уровня ПСА $\geq 50\%$ были значительно увеличены в группе больных, получавших комбинированную терапию (эстрамустин + винбластин), медиана выживаемости в этой группе существенно не отличалась от группы монотерапии (только эстрамустин) [118]. Недавний метаанализ [119] позволяет заключить, что добавление эстрамустина в схему химиотерапии увеличивает ОВ и время до начала увеличения уровня ПСА. Однако при этом существенно увеличивается риск тромбоэмболических осложнений (до 7%) [120], для предотвращения которых требуется постоянно принимать кумадин.

17.9.6. Пероральный циклофосфамид

Внутривенное применение циклофосфамида было изучено в ходе многих исследований. Однако сейчас большой интерес вызывает возможность перорального применения циклофосфамида. Такой метод является менее

токсичным, чем внутривенное применение, и может оказаться более эффективным. Исследование по применению перорального циклофосфида и перорального эпопозида у 20 пациентов дало обнадеживающие результаты [121, 122].

17.9.7. Цисплатин и карбоплатин

Цисплатин и карбоплатин используются в лечении РПЖ как самостоятельные препараты. Но исследования *in vitro* показали, что их можно использовать в комбинации с эпопозидом или паклитакселом при лечении опухолей других локализаций, например рака легких и рака яичников. Поскольку при применении эстрамустина в комбинации с этими препаратами также наблюдается взаимоусиливающее действие, в данный момент исследуется возможность комбинированного применения этих 3 препаратов на практике.

Комбинация эстрамустина, эпопозида и цисплатина (или карбоплатина) эффективна при низкодифференцированном ГР РПЖ. Лечение комбинацией эстрамустина, эпопозида и паклитаксела также дало положительные результаты [116].

17.9.8. Сурамин

Противоопухолевая активность сурамина при лечении ГР РПЖ, вероятно, связана с подавлением связывающих факторов роста (например, TGS-бета) с их рецепторами. Недавно полученные результаты исследований возобновили интерес к возможностям применения сурамина при лечении ГР РПЖ [123–125].

17.9.9. Нецитотоксичные препараты: вакцины

Возможности применения вакцин при лечении РПЖ изучались долгое время, но достичь обнадеживающих результатов не удалось. Недавнее крупное исследование III фазы ($n=500$) подтвердило результаты предыдущего исследования III фазы, которые продемонстрировали улучшения показателей ОВ, не связанные с уровнем ПСА или временем до рецидива (см. выше раздел 17.3.1). В первом исследовании III фазы участвовало 127 больных ГР РПЖ, которых рандомизированно распределили в группу лечения препаратом Sipuleucel-T (Provenge) и в группу плацебо [40]. Главная цель (увеличение времени до рецидива) не была достигнута, но значительно увеличилась ОВ (ОР 1,7), что доказало целесообразность данного подхода и привело к следующему исследованию с участием 500 больных, главной целью которого было улучшение показателей ОВ. Это исследование также показало статистическое улучшение (25,8 мес по сравнению с 21,7 мес, ОР 0,77; $p = 0,03$). Это единственные положительные результаты для вакцин после результатов исследования вакцины TRICOM (PROSTVAC). Но это позволяет утверждать, что вакцинация при лечении рака сможет применяться в будущем, на что указывает, помимо всего прочего, хорошая переносимость препаратов (нежелательные явления III степени отсутствовали совсем, наблюдались только незначительные нежелательные явления I и II степени).

17.9.10. Костные метастазы

При РПЖ метастазы чаще всего образуются в костях, что служит достаточным обоснованием для исследования препаратов, способных защитить кости от образования в них метастатических опухолей. Помимо золедроновой кислоты и деносумаба (см. выше раздел 12.7.1) существуют и другие перспективные препараты, действие которых направлено на эндотелин-1. Первый из этих препаратов (атразентан) демонстрировал явное наличие биологического ответа, но клинические результаты вызывали сомнения [126], возможно, в результате неправильной организации исследования. Однако целесообразность применения этих препаратов была доказана, и в данный момент разрабатываются препараты-блокаторы 2-го поколения, которые уже успешно миновали II фазу исследований [127] и проходят III фазу с участием больных ГР РПЖ без метастазов (> 1000 больных), с метастазами (> 500 больных) и принимающих доцетаксел (> 1000 больных).

17.9.11. Спасительная химиотерапия

Поскольку у всех больных с ГР РПЖ, прошедших химиотерапию на базе доцетаксела, через 6–8 мес развивался рецидив, проводится много клинических исследований, посвященных спасительной химиотерапии. По их результатам стало возможным определить наиболее приемлемые методы лечения: прерывистая химиотерапия с использованием доцетаксела [128, 129], молекулярно-направленная терапия [131, 132] и 2-я линия терапии с использованием сатраплатина [133].

В нескольких группах применялась прерывистая терапия доцетакселом у больных, продемонстрировавших положительный ответ на 1-ю линию терапии доцетакселом [128–130]. В общем снижение уровня ПСА достигается приблизительно у 60% пациентов со средним временем до рецидива около 6 месяцев, тогда как уровень токсичности лечения минимален и соизмерим с уровнем токсичности 1-й линии терапии доцетакселом. Другой подход, предложенный недавно, – молекулярно-направленная терапия [131–136], но он требует проведения дополнительных исследований с участием большего числа пациентов.

Платиносодержащие схемы химиотерапии уже исследованы в группах пациентов с ГР РПЖ. Хотя препарат платины сатраплатин продемонстрировал свою эффективность в лечении ГР РПЖ

и в ходе клинических исследований были получены определенные положительные результаты, он не был зарегистрирован FDA в 2008 г.

Многие из новых препаратов, например гефинитиб, бевацизумаб (исследование CALB 90401, III фаза), облимерсен (исследование EORTC 30021, III фаза), а также вакцина G-Vax [136] проходят исследования III фазы. Однако исследование G-Vax было преждевременно остановлено из-за намного более высокого уровня смертности в исследуемой группе по сравнению с группой, получающей доцетаксел. Недавно были получены положительные результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы, имеющего целью сравнить терапевтический эффект производных таксана, кабазитаксела в комбинации с преднизолоном и митоксантроном в комбинации с преднизолоном у 755 пациентов с ГР РПЖ, у которых случился рецидив после или во время химиотерапии с применением доцетаксела [137].

Больные прошли максимум по 10 циклов терапии кабазитакселом (в дозе 25 мг/м²) и митоксантроном (12 мг/м²) соответственно. В обеих группах пациенты помимо основного препарата принимали 10 мг преднизона ежедневно на протяжении всего срока терапии. Основной целью исследования являлось улучшение показателей ОВ, вторичными целями – улучшение показателей времени до рецидива, результатов и безопасности лечения.

У больных из группы терапии кабазитакселом наблюдались значительные улучшения показателей ОВ: 15,1 мес против 12,7 мес ($p < 0,0001$) у больных из группы терапии митоксантроном. В группе лечения кабазитакселом также отмечены значительное увеличение времени до прогрессирования (2,8 мес против 1,4 мес, $p < 0,0001$), а также объективное улучшение показателей эффективности терапии в соответствии с критериями RECIST (14,4% против 4,4%, $p < 0,005$) и уровня ПСА (39,2% против 17,8%, $p < 0,0002$).

Связанные с лечением побочные эффекты III–IV степени по шкале ВОЗ намного чаще проявлялись в группе терапии кабазитакселом, среди них, в частности, гематологическая (68,2% против 47,3%, $p < 0,0002$) и негематологическая токсичность (57,4% против 39,8%, $p < 0,0002$).

Заключение

В соответствии с положительными результатами данного рандомизированного клинического исследования III фазы (уровень достоверности 1), кабазитаксел можно применять в лечении прогрессирования ГР РПЖ после терапии на основе доцетаксела.

17.10. Паллиативная терапия

17.10.1. Болевой синдром при костных метастазах

У большинства больных ГР РПЖ с костными метастазами наблюдается болевой синдром. ДЛТ в таких случаях очень эффективна [138], даже без вспомогательного лечения [139]. Два радиоизотопа, стронций-89 и самарий-153, могут уменьшить или полностью снять костные боли у 70% больных, но их не рекомендуется применять в запущенных случаях болевого синдрома. Несмотря на то, что последнее исследование I фазы показало наличие управляемой гематологической токсичности при повторной терапии с применением доцетаксела и самария-153, раннее применение радиоизотопов может вызвать развитие миелосупрессии и этим затруднить последующее проведение химиотерапии [140]. Применение самария-153 в качестве консолидационной терапии после подтвержденного ответа на доцетаксел также может помочь уменьшить болевой синдром при костных метастазах [141]. Паллиативное лечение больных с метастатическими болями в костях с применением другого радиоизотопа, радия-223, по данным исследования II фазы, очень перспективно с точки зрения уменьшения болевого синдрома и улучшения показателей ОВ. При этом отмечаются лишь умеренные гематологические эффекты [142].

17.10.2. Общие осложнения при метастазах в костях

Общие осложнения при метастазах в костях включают костные боли, вертебральный коллапс или деформацию позвоночника, патологические переломы и сдавливание спинного мозга. Остеопороз также может вызвать переломы, поэтому следует предотвращать его развитие (см. выше). Применение костного цемента для эффективного лечения болезненных переломов очевидно уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни [143]. Однако не стоит пренебрегать стандартной паллиативной хирургией, которая может быть очень эффективной при наличии остеобластических метастазов [144, 145].

Наличие угрозы сдавливания спинного мозга представляет первостепенную опасность. Возможность такой ситуации необходимо распознавать на ранней стадии, а больного необходимо научить распознавать ранние симптомы. При подозрении на сдавливание спинного мозга больному следует как можно скорее принять большую дозу кортикостероидов и провести МРТ. Необходимо проводить регулярные консультации с нейрохирургом по поводу возможности декомпрессии [146]. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения является ДЛТ.

17.10.3. Бисфосфонаты

В последнее время бисфосфонаты используются для сдерживания резорбции костей под действием остеокластов и предшественников остеокластов в результате ГР РПЖ, что обеспечивает эффективное лечение костных осложнений и уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. В самом крупном исследовании III фазы [147] в группе из 643 больных с РПЖ с костными метастазами в случайной последовательности давали золедроновую кислоту в дозе 8 или 4 мг каждые 3 нед в течение 15 последующих месяцев или плацебо. К 15-му и 24-му месяцу последующего врачебного наблюдения у пациентов, которые получали дозировку по 4 мг наблюдалось меньше костных осложнений по сравнению с группой, принимавшей плацебо (44% против 33%, $p = 0,021$), а также меньше патологических переломов (13,1% против 22,1%, $p = 0,015$). Более того, у больных, принимавших золедроновую кислоту, позднее наступали первые костные осложнения, что, в свою очередь, улучшало качество жизни. Вначале больным давали в случайном порядке 4 или 8 мг золедроновой кислоты, но доза 8 мг была позднее заменена на 4 мг из-за токсичности.

В настоящее время бисфосфонаты можно принимать больным с ГР РПЖ с костными метастазами, чтобы избежать костных осложнений, даже если невозможно определить оптимальный интервал между приемами лекарственных средств. Сейчас этот интервал составляет каждые 3 нед или реже. Необходимо всегда учитывать возможные токсические осложнения (например, некроз челюсти) в результате приема этих препаратов, особенно аминобисфосфонатов [148]. Перед началом приема бисфосфонатов пациенты должны обследоваться у дантиста. Риск некроза челюсти возрастает при наличии в анамнезе травмы, челюстно-лицевого хирургического вмешательства или инфекции, а также длительного внутривенного приема бисфосфонатов [149]. Боль вследствие костных метастазов является одним из наиболее тяжелых осложнений ГР РПЖ. По данным небольших открытых исследований, бисфосфонаты показали высокую эффективность (до 70–80%), что, помимо низкой частоты проявления побочных эффектов, делает их идеальным препаратом для паллиативной терапии ГР РПЖ на последней стадии [150–152]. Бисфосфонаты должны назначаться на раннем этапе лечения симптоматического ГР РПЖ. При назначении дополнительной системной терапии необходимо находить способы устранения возможных побочных эффектов, возникающих при проведении паллиативного лечения, таких как, например, болевой синдром, запоры, отсутствие аппетита, тошнота, утомляемость и депрессия (например, применять паллиативную ДЛТ, кортизон, анальгетики и противорвотные средства). ГР РПЖ – изнуряющее заболевание, часто встречающееся у пожилых мужчин. Это заболевание часто требует междисциплинарного подхода с участием онкологов, онкологов-радиологов, урологов, медсестер, психологов и социальных работников [153].

17.11. Лечение после ГТ

(В настоящее время не существует новых рекомендаций по лечению после ГТ, при условии, что новые препараты, MDV3100 и абиратерон, не будут зарегистрированы в ближайшее время после публикации результатов контролируемого рандомизированного исследования [34]).

Рекомендации	СР
Рекомендуется остановить ААТ сразу после документального подтверждения роста уровня ПСА	В
Через 4–6 нед после прекращения приема флутамида или бикалутамида выявляется окончательный эффект отмены антиандрогенов	В
Нет четких рекомендаций по поводу наиболее эффективных препаратов для 2-й линии ГТ, поскольку данных рандомизированных исследований недостаточно	С

СР – степень рекомендации.

17.12. Рекомендации цитотоксической терапии ГР РПЖ

Рекомендации	СР
В идеале пациентов с ГР РПЖ должна консультировать и лечить междисциплинарная команда специалистов	
У больных с неметастатическим ГР РПЖ цитотоксическая терапия должна проводиться только при их участии в клинических исследованиях	
У пациентов с изолированным ростом ПСА должно быть документально зафиксировано 2 последовательных повышения уровня ПСА в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем [31]	В
Перед началом лечения уровень ПСА в сыворотке крови должен быть > 2 нг/мл, чтобы гарантировать правильное определение эффективности терапии	В

Возможные преимущества цитотоксической терапии и ожидаемые побочные эффекты должны обсуждаться с каждым пациентом индивидуально	С
У больных с метастатическим ГР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, доцетаксел в дозе 75 мг/м ² каждые 3 нед позволяет существенно повысить показатели выживаемости	А
Для пациентов с костными метастазами вследствие ГР РПЖ эффективной может быть терапия доцетакселом, либо митоксантроном с преднизолоном, либо гидрокортизоном	А
Если пациенты, принимающие доцетаксел, демонстрируют ответ на терапию, должна рассматриваться возможность 2-й линии терапии доцетакселом. В ином случае метод лечения подбирается индивидуально для каждого пациента	В
Вторая линия терапии кабазитакселом должна рассматриваться как эффективная вторая линия после лечения доцетакселом	А

СР – степень рекомендации.

17.13. Рекомендации по паллиативному лечению ГР РПЖ

Рекомендации	СР
Пациенты с симптоматическим и распространенным поражением костей метастазами не получают пользы от терапии, направленной на продление жизни	А
Лечение таких больных должно иметь целью улучшение качества жизни и уменьшение болевого синдрома	А
Основная цель терапии – высокая эффективность лечения и низкая частота возникновения побочных эффектов	А
Бисфосфонаты могут назначаться пациентам с поражением скелета (в основном действие золедроновой кислоты), чтобы избежать костных осложнений. Однако необходимо учитывать токсичность этих препаратов. В частности, избегать возможности некроза челюсти	А
Методы паллиативной терапии, например с помощью радионуклеидов, ДЛТ, соответствующего использования анальгетиков, должны применяться на раннем этапе лечения метастатических болей в костях	В
При обнаружении у пациента опасных неврологических симптомов необходимо срочное проведение операции на позвоночнике или радиотерапии (при сдавливании спинного мозга)	А

СР – степень рекомендации.

17.14. Литература

- Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981 Dec;41(12 Pt 1):5070–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7307008>
- Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983 Apr;43(4):1809–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831420>
- Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995 May;332(21):1393–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723794>
- Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995 Dec;80(12):3494–500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530589>
- Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinanen R, Tammela T, Isola J, Kalloniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A (abstract #603).
- Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, Saad F, Schröder FH, Sternberg C, Tombal B, Visakorpi T. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol*. 2009 Oct;56(4):594–605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560857>
- Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec 8;16(6):458–62.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962664>
8. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1129–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262723>
 9. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997 Jan;57(2):229–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000560>
 10. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *Natl Cancer Inst* 1993 Oct;85(20):1657–69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692074>
 11. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Aug;3(8):1389–97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815823>
 12. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996 Oct;156(4):1511–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808919>
 13. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997 Jul;158(1):131–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186339>
 14. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997 Feb;8(1):11–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299577>
 15. Chi KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005 Feb;23(1):33–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723221>
 16. Zhang Z, Li M, Wang H, Agrawal S, Zhang R. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Sep;100(20):11636–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130078>
 17. Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, Looijenga LH, van Gorp RJ, Stoop H, van der Kwast TH, Trapman J. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006 Apr;208(5):699–707.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402365>
 18. Kim IY, Ahn HJ, Zelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozłowski JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996 Aug;2(8):1255–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816295>
 19. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, Han M, Partin AW, Vessella RL, Isaacs WB, Bova GS, Luo J. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009 Jan;69(1):16–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117982>
 20. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, Wilson EM, French FS. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Jan;10(2):440–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760063>
 21. Koivisto PA, Schleutker J, Helin H, Ehren-van Eekelen C, Kallioniemi OP, Trapman J. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999 Nov;5(11):3578–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589774>
 22. Mitsiades N, Schultz N, Taylor BS, Hieronymus, Satagopan H, Scardino JP, Reuter VE, Sander C, Sawyers C, Scher HI; Prostate Cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5002)
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31770
 23. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2001 May 1;61(9):3550–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325816>

24. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiters D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999 Feb;20(1):22–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10047972>
25. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008 Jun;68(11):4447–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708>
26. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, Ettinger SL, Gleave ME, Nelson CC. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008 Aug;68(15):6407–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676866>
27. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006 Mar;66(5):2815–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510604>
28. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996 Feb;2(2):389–98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816182>
29. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW, Vogelzang NJ, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003 Jul;21(14):2673–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860943>
30. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005 Oct;310(5748):644–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254181>
31. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar;26(7): 1148–59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
32. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1220–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751323>
33. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3461–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550143>
34. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb;39(2):121–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223670>
35. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997 Oct;11(10):1551–60; discussion 1560–3, 1567–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348559>
36. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994 Oct;21(5):620–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524155>
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228–47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
38. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005 Oct;65(2):178–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948151>
39. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996 Nov;88(22):1623–34.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606>
40. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3089–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734>
 41. Kantoff P W, Schuetz T, Blumenstein BA, Glode MM, Bihartz D, Gulley J, Schlom J, Laus R, Godfrey W. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5013)
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=33254
 42. Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Recent progress and pitfalls in testing novel agents in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):606–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635642>
 43. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997 Apr;33(4):560–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274435>
 44. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
 45. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994 Apr;12(4):683–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512126>
 46. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994 Oct;12(10):2005–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523606>
 47. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992 nov;10(11):1754–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383436>
 48. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996 Jun;14(6):1756–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
 49. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999 May;26(2):303–10, viii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361553>
 50. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J Clin Oncol* 1990 Nov;8(11):1830–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700078>
 51. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
 52. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1835–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586898>
 53. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997 Jul;50(1):100–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218026>
 54. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, Heller G. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data.

- Lancet Oncol 2009 Mar;10(3):233–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213602>
55. Helo P, Cronin AM, Danila DC, Wenske S, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Koscuizka M, Väänänen RM, Pettersson K, Chun FK, Steuber T, Huland H, Guillonneau BD, Eastham JA, Scardino PT, Fleisher M, Scher HI, Lilja H. Circulating prostate tumor cells detected by reverse transcription-PCR in men with localized or castration-refractory prostate cancer: concordance with CellSearch assay and association with bone metastases and with survival. *Clin Chem* 2009 Apr;55(4):765–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233911>
 56. Goodman OB Jr, Fink LM, Symanowski JT, Wong B, Grobaski B, Pomerantz D, Ma Y, Ward DC, Vogelzang NJ. Circulating tumor cells in patients with castration-resistant prostate cancer baseline values and correlation with prognostic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Jun;18(6):1904–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505924>
 57. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 Jan;165(1):136–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
 58. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 1981 Jan;17(1):49–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456197>
 59. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988 Sep;6(9):1456–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>
 60. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Nov;11(11):2167–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>
 61. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1868–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>
 62. Szmulewitz R, Mohile S, Posadas E, Kunnavakkam R, Karrison T, Manchen E, Stadler WM. A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):97–103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282098>
 63. Morris MJ, Huang D, Kelly WK, Slovin SF, Stephenson RD, Eicher C, Delacruz A, Curley T, Schwartz LH, Scher HI. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):237–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375217>
 64. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003 Dec;62(Suppl 1):87–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747046>
 65. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993 Mar;149(3):607–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>
 66. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Aug;11(8):1566–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>
 67. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994 Mar;43(3):408–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>
 68. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995 Jun;153(6):1946–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>
 69. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997 Jan;15(1):382–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>
 70. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994;5:34–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513530>
 71. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol*

- 1997 Aug;15(8):2928–38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256137>
72. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bubleby GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998 Jan;159(1):149–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400459>
73. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245 (abstr).
74. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 Jun;20(3):308–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167760>
75. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996 Jun;73(12):1576–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664133>
76. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000 Feb;88(4):825–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
77. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, Chapman RA, Mills GM, Raghavan D, Crawford ED; Southwest Oncology Group. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008 Jun;112(11):2393–400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>
78. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993 Feb;71(3 Suppl):1046–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428326>
79. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, Coleman D, Hussain MH, Sartor AO, Chatta GS, Lowe BA, Eisenberger MA, Crawford ED. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001 Jul;58(1):53–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445479>
80. Sartor O, Gomella LG, Gagnier P, Melich K, Dann R. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *Can J Urol* 2009 Oct;16(5):4806–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796455>
81. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995;23:43–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621473>
82. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer (published erratum of serious dosage error appears in *Oncology (Huntingt)* 1993 Jun;7(6):2). *Oncology* 1993 May;7(5):17–24, 27; discussion 27–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512779>
83. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995 Aug;154(2 Pt 1):448–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541862>
84. Suzuki H, Okihara K, Miyake H, Fujisawa M, Miyoshi S, Matsumoto T, Fujii M, Takihana Y, Usui T, Matsuda T, Ozono S, Kumon H, Ichikawa T, Miki T; Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008 Sep;180(3):921–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635218>
85. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of ‘hormone refractory’ prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 Feb;86(3):222–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506794>
86. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993 Sep;150(3):908–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>
87. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(4):319–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370740>
88. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer.

- Cancer 1993 Feb;71(3 Suppl):1068–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428329>
89. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang A. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004 Mar;22(6):1025–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>
90. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989 Sep;34(3):134–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476882>
91. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jul;88(13):908–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656443>
92. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998 Aug;52(2):257–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697791>
93. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
94. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Oncol* 2004 Sep;22(18):3705–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>
95. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Taplin M, Efstathiou E, Anand A, Hung D, Hirmand M, Fleisher M, The Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in a phase I/II study of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5011).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34746
96. Ryan C, Efstathiou E, Smith M, Taplin M, Bubley G, Logothetis C, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Small EJ. Phase II multicenter study of chemotherapy (chemo)-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC) not exposed to ketoconazole (keto), treated with abiraterone acetate (AA) plus prednisone. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5046)
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34693
97. Reid AH, Attard G, Danila D, Ryan CJ, Thompson E, Kheoh T, Molina A, Small E, Scher H, De-Bono JS. A multicenter phase II study of abiraterone acetate (AA) in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5047)
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34016
98. Danila DC, de Bono J, Ryan CJ, Denmeade S, Smith M, Taplin M, Bubley G, Molina A, Haqq C, Scher HI. Phase II multicenter study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone therapy in docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts): Impact of prior ketoconazole (keto). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5048)
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31591
99. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351(15):1513–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>
100. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351(15):1502–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
101. Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007 Dec;52(6):1691–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>
102. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, de Wit R, Tannock I, Armstrong AJ. multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC).

- Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5058.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5058
103. Armstrong AJ, Halabi S, Tannock IF, George DJ, DeWit R, Eisenberger M. Development of risk groups in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) to facilitate the identification of active chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5137).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31717
 104. Graff J, Lalani AS, Lee S, Curd JG, Henner WD, Ryan CW, Venner PM, Ruether JD, Chi KN, Beer TM, ASCENT Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer (AIPC): Results from the ASCENT trial. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25(18S):abstract #5074.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5074
 105. Prins R, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Eilers KM, Beer TM. C-reactive protein as adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Confirmatory results. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5168).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31355
 106. Bompas E, Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzebec P, Flechon A, Joly F, Ferrero J, Fizazi K. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (> 75 years) with castration resistant prostate cancer (CRPC): A French National study of 175 patients. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5145.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5145
 107. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(13):2532–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226321>
 108. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(4 Suppl 15):67–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685732>
 109. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(4 Suppl 15):49–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685729>
 110. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(4 Suppl 15):56–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685730>
 111. Figg W, Aragon-Ching JB, Steinberg, Gulley JL, Arlen PM, Sartor O, Petrylak DP, Higano CS, Hussain MH, Dahut WL. Randomized phase III trial of thalidomide (Th) or placebo (P) for non-metastatic PSA recurrent prostate cancer (PCa) treated with intermittent therapy. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008;26(15S): abstract #5016.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5016/
 112. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996 Jun;14(6):1756–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
 113. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2506–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>
 114. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004 Sep;101(5):948–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329902>
 115. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001 May;19(9):2509–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331330>
 116. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate

- cancer. *Cancer* 2003 Jul;98(2):269–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872344>
115. Oudard S, Caty A, Humblet Y, Beauvain M, Suc E, Piccart M, Rolland F, Fumoleau P, Bugat R, Houyau P, Monnier A, Sun X, Montcuquet P, Breza J, Novak J, Gil T, Chopin D. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001 Jun;12(6):847–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484963>
117. Heidenreich A, Carl S, Gleissner S, Moormann O. Docetaxel (DOC) and mitoxantrone (MIT) in the management of hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstract #1655).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=101719
118. Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Casetta G, Marchal JM, Jones WG, Kalman S, Sylvester R. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jan 12;90(1):100–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710214>
119. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, Logothetis CJ, Pignon JP, Michiels S; Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007 Nov;8(11):994–1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942366>
120. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Konkole BA, Vaughn DJ; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Presbyterian Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA. Risk of thromboembolic events (TE) with estramustine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): results of a meta-analysis. Abstract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: #1581.
http://pediatrica.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnexoid=76f8201eb61a7010VgnVCM10000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&index=y&abstractID=102825
121. Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chretien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996 Mar;77(6):1144–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635136>
122. Nelius T, Klatte T, de Riese W, Haynes A, Filleur S. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol* 2009 Apr 14. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365737>
123. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995 Aug;76(3):453–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625127>
124. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995 Sep;13(9):2208–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545218>
125. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(16):3369–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177096>
126. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, Sleep DJ, Isaacson JD, Nelson JB; Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007 Nov;110(9):1959–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886253>
127. James ND, Caty A, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzebec P, Morris T, Phung D, Dawson NA. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1112–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19042080>

128. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1425–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467765>
129. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract #289.
130. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, Heidenreich A. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract #281.
131. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004 Dec;3(3):165–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>
132. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, Eymard JC, Falcon S, Calabr F, James N, Bodrogi I, Harper P, Wirth M, Berry W, Petrone ME, McKearn TJ, Noursalehi M, George M, Rozencweig M. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10;27(32):5431–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805692>
133. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Bliss J, Tanguay JD, Glaholm J. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):abstract #16016.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/16066
134. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004 Dec;3(3):165–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>
135. Periman PO, Sonpavde G, Bernold DM, Weckstein DJ, Williams AW, Zhan F, Boehm KA, Asma L, Hutson TE. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxelbased chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):abstract #5157.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5157
136. Small EJ, Schellhamme PF, Higano CS, Neumanaitis J, Valone F, Hershberg R. Results of a placebo controlled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone refractory prostate Cancer (HRPC).. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):abstract #4500.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/4500
137. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Shen L, Gupta S, De Bono JS: for the TROPIC Investigators. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium , abstract #9
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=73&abstractID=30560
138. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008 Aug;26(23):3879–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056>
139. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Kanski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Natl Cancer Inst* 2005 Jun;97(11):798–804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>
140. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007 Aug;28(8):623–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625384>
141. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Stephenson RD, Hong C, Slovin SF, Solit D, Rathkopf DE, Carrasquillo JA, Larson SM, Scher HI. Phase I study of docetaxel (Tax) and 153Sm repetitively administered for castrate metastatic prostate cancer (CMPC).). Abstract. *J Clin Oncol* May 2008;26(15S): #5001.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5001
142. Laplanche A, Beuzebec P, Lumbroso J, Massard C, Plantade A, Escudier B, Di Palma M, Bouzy J, Haddad V, Fizazi K. A phase II trial of docetaxel and samarium in patients with bone metastases from castration-refractory prostate cancer (CRPC). Abstract. *J Clin Oncol* Jun 2007;25(18S): #5122.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5122
143. Nilsson S, Franzén L, Tyrrell C, Blom R, Tennvall JT, Lennernäs B, Johannessen DC, Sokal M, Parker C, Bruland ØS. Radium-223 in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC): Results from a randomized, placebo-controlled, phase II study. Abstract. *J Clin Oncol* Jun 2007;25(18S): #5071.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5071
144. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological

- fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003 Jun;5(3):276–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018>
145. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007 Sep;61(3):531–7; discussion 537–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965>
 146. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am* 2000 May;82(5):642–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275>
 147. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct;8(4):CD006716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
 148. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct;94(19):1458–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>
 149. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
 150. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Väänänen K, Pylkkänen L, Pecherstorfer M, Aapro MS. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and nonaminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Dec;64(3):198–207.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855108>
 151. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 Jan;165(1):136–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
 152. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):231–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496987>
 153. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997 Feb;15(1):56–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140>

18. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список для общепринятых сокращений

ЗД-КЛТ – трехмерная конформная лучевая терапия
ААТ – антиандрогенная терапия
АН – активное наблюдение
АР – андрогенные рецепторы
АРПЭ – автоматизированная радикальная простатэктомия
ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВБР – выживаемость без биохимического рецидива
ВИСУЗ – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук
ВТ – выжидательная тактика
ГЛ – гормональное лечение
ГР РПЖ – гормонорезистентный РПЖ
ГТ – гормональная терапия
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДГТ – дигидротестостерон
ДИ – доверительный интервал
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ДЭС – диэтилstilбэстрол
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИСП – инвазия семенных пузырьков
КЖОЗ – качество жизни, обусловленное здоровьем
КТ – компьютерная томография
КХД ПЖ – криохирургическая деструкция предстательной железы
ЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛГРГ – (от англ. LHRH - luteinising hormone-releasing hormone) – лютеинизирующий гормон релизинг-гормона
ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия
ЛТ – лучевая терапия
ЛТВК – лучевая терапия с визуальным контролем
ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
МАБ – максимальная андрогенная блокада
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МПС – мочеполовая система
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НГТ – неoadьювантная гормональная терапия
НСП – нервно-сосудистый пучок
ОВ – общая выживаемость
ОР – относительный риск
ОСВ – опухолево-специфическая выживаемость
ИАБ – интермиттирующая андрогенная блокада
ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПРИ – пальцевое ректальное исследование
ПСА – простатический специфический антиген
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РПЖ – рак предстательной железы
РПЭ – радикальная простатэктомия
РРПЭ – радикальная ретролобковая простатэктомия
рТЛАЭ – расширенную тазовую лимфаденэктомия
с/о ПСА – соотношение свободного и общего ПСА
СР – степень рекомендации
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР – трансуретральная резекция
ТУР ПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы
УД – уровень достоверности

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦПА – ципротерона ацетат
ЭКР – экстракапсулярное распространение

ASTRO (American Society for Radiation Oncology) – Американское общество терапевтической радиологии и онкологии
EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака
EPCP (Early Prostate Cancer Programme) – Программа по изучению раннего рака предстательной железы
ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) – Европейское рандомизированное скрининговое исследование рака предстательной железы
FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
MD Anderson (MD Anderson Cancer Center) – Онкологический центр Андерсона, США
MRC (Medical Research Council) – Совет медицинских исследований
PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) – исследование рака предстательной железы, легкого, яичников и колоректального рака
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Онкологическая группа лучевой терапии
SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) – реестр «Наблюдение, эпидемиология и результаты»
SEUG (South European Urooncological Group) – Южно-европейская уро-онкологическая группа
SWOG (Southwest Oncology Group) – Юго-Западная онкологическая группа
UICC (International Union Against Cancer) – Международный союз по борьбе с раком
VACURG (Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group) – Объединенная исследовательская группа по вопросам урологии Управления по делам бывших военнослужащих

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по раку предстательной железы предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

