

Рак предстательной железы

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

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев



**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 шкале Глисона (индекс Глисона)	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 нарастания ПСА, время удвоения уровня 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.	Зоны для биопсии и количество столбиков	17
6.4.5.	Диагностическая ТУР предстательной железы (ТУР ПЖ)	17
6.4.6.	Биопсия семенных пузырьков	17
6.4.7.	Биопсия переходной зоны	17
6.4.8.	Антибиотики	17
6.4.9.	Местная анестезия	18
6.4.10.	Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)	18
6.4.11.	Осложнения	18
6.5.	Пагоморфологическое исследование пункционных биоптатов ПЖ	18
6.5.1.	Макроскопическое исследование и обработка	18
6.5.2.	Микроскопическое исследование и заключение	18
6.6.	Пагоморфологическое исследование препарата после РПЭ	20
6.6.1.	Обработка препарата после 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 шкале Глисона (индекс Глисона)	21
6.6.2.2.	Расшифровка индекса Глисона	21
6.6.2.3.	Определение экстрапростатического прорастания	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	27
7.1.	Определение стадии Т	27
7.2.	Определение стадии N	29
7.3.	Определение стадии M	30
7.4.	Рекомендации по определению стадии РПЖ	31
7.5.	Литература	31

8.	ЛЕЧЕНИЕ: ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА/АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	36
8.1.	Введение	36
8.1.1.	Определение	36
8.1.1.1.	Выжидательная тактика	36
8.1.1.2.	Активное наблюдение	36
8.2.	Отсроченное лечение локализованного РПЖ (стадии T1–T2, Nx–N0, M0)	37
8.2.1.	Выжидательная тактика	37
8.2.2.	Активное наблюдение	39
8.3.	Отсроченное лечение местно-распространенного РПЖ (стадии T3–T4, Nx–N0, M0)	41
8.4.	Отсроченное лечение метастатического РПЖ (стадия M1)	42
8.5.	Краткие рекомендации по отсроченному лечению	42
8.5.1.	Абсолютные показания	42
8.5.2.	Возможные варианты лечения	42
8.6.	Литература	42
9.	ЛЕЧЕНИЕ: радикальная простатэктомия	49
9.1.	Введение	49
9.2.	Локализованный РПЖ низкого риска: стадия cT1–T2a, индекс Глисона 2–6 и уровень ПСА < 10 нг/мл	50
9.2.1.	РПЖ стадии T1a–T1b	50
9.2.2.	РПЖ стадии T1c и T2a	50
9.3.	Локализованный РПЖ промежуточного риска: стадия cT2b–T2, или индекс Глисона 7, или уровень ПСА 10–20 нг/мл	51
9.3.1.	Онкологические результаты РПЭ при РПЖ низкого и промежуточного риска	51
9.4.	Локализованный РПЖ высокого риска: стадия cT3a, или индекс Глисона 8–10, или уровень ПСА > 20 нг/мл	52
9.4.1.	Местно-распространенный РПЖ: стадия cT3a	52
9.4.2.	РПЖ высокой степени злокачественности: индекс Глисона 8–10	53
9.4.3.	Уровень ПСА > 20 нг/мл	53
9.5.	Локализованный РПЖ очень высокого риска: стадия cT3b–T4 N0 или любая стадия T, N1	54
9.5.1.	Стадия cT3b–T4 N0	54
9.5.2.	Любая стадия T, N1	54
9.6.	Краткие рекомендации по РПЭ при локализованном РПЖ высокого риска	55
9.7.	Показания к выполнению и объем расширенной ТЛД	55
9.7.1.	Выводы	55
9.7.2.	Объем расширенной ТЛД	55
9.7.3.	Терапевтическая роль РТЛД	56
9.7.4.	Травматичность	56
9.7.5.	Краткие рекомендации по расширенной ТЛД	56
9.8.	Неoadъювантная ГТ и РПЭ	56
9.8.1.	Краткие рекомендации по неoadъювантной и адъювантной ГТ и РПЭ	57
9.9.	Осложнения и функциональные результаты	57
9.10.	Краткие рекомендации по показаниям к нервосберегающей РПЖ*	57
9.11.	Краткие рекомендации по РПЭ	58
9.12.	Литература	59
10.	ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	65
10.1.	Введение	65
10.2.	Технические аспекты: 3D-КЛТ и ЛТМИ	66
10.3.	Локализованный РПЖ стадии T1–2c N0, M0	66
10.3.1.	Стадия T1a–T2a, N0, M0, индекс Глисона < 6 и уровень ПСА < 10 нг/мл (группа низкого риска)	66
10.3.2.	Стадия T2b, уровень ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона 7 (группа промежуточного риска)	66
10.3.3.	Стадия T2c, индекс Глисона > 7 или уровень ПСА > 20 нг/мл (группа высокого риска)	66
10.3.4.	Профилактическое облучение тазовых ЛУ у пациентов с РПЖ высокого риска	67

10.4.	Инновационные методики	67
10.4.1.	ЛТМИ	67
10.4.2.	Протонная ЛТ и ЛТ ионами углерода	68
10.5.	Трансперинеальная брахитерапия	68
10.6.	Поздние осложнения	70
10.7.	Ранняя ДЛТ после РПЭ при патоморфологической стадии РПЖ Т3N0M0	71
10.8.	Местно-распространенный РПЖ: стадии Т3–4 N0, M0	72
10.8.1.	Неoadьювантная и одновременная ГТ	72
10.8.2.	Одновременная и длительная адьювантная ГТ	72
10.8.3.	Длительная адьювантная ГТ	72
10.8.4.	Неoadьювантная, одновременная и длительная адьювантная ГТ	73
10.8.5.	Короткий или длительный курс адьювантной ГТ	73
10.8.6.	Эскалация дозы с ГТ	73
10.9.	РПЖ очень высокого риска: стадия с или pN1, M0	73
10.10.	Рекомендации по радикальной ЛТ	74
10.11.	Литература	74
11.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	79
11.1.	Введение	79
11.2.	Криоабляция ПЖ	80
11.2.1.	Показания для криоабляции	80
11.2.2.	Результаты современной криоабляции РПЖ	80
11.2.3.	Осложнения криоабляции при первичном лечении РПЖ	81
11.2.4.	Заключение по криоабляции	81
11.3.	НIFU-терапия ПЖ	81
11.3.1.	Результаты НIFU-терапии РПЖ	81
11.3.2.	Осложнения НIFU-терапии	82
11.4.	Фокальная терапия РПЖ	82
11.4.1.	Долечевная оценка пациентов	82
11.4.2.	Отбор пациентов на фокальную терапию	82
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.	Основы гормонального контроля ПЖ	85
12.1.2.	Различные типы ГТ	85
12.2.	Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (кастрация)	85
12.2.1.	Кастрационный уровень	85
12.2.2.	Двусторонняя орхэктомия	85
12.3.	Эстрогены	86
12.3.1.	Диэтилстилбэстрол (ДЭС)	86
12.3.2.	Возобновление интереса к эстрогенам	86
12.3.3.	Стратегии для снижения частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии эстрогенами	86
12.3.4.	Выводы	86
12.4.	Аналоги ЛГРГ	87
12.4.1.	Достижение кастрационного уровня	87
12.4.2.	Эффект «вспышки»	87
12.5.	Антагонисты ЛГРГ	87
12.5.1.	Абареликс	88
12.5.2.	Дегареликс	88
12.5.3.	Выводы	88
12.6.	Антиандрогены	88
12.6.1.	Стероидные антиандрогены	88
12.6.1.1.	Ципротерона ацетат (ЦПА)	88
12.6.1.2.	Мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат	89
12.6.2.	Нестероидные антиандрогены	89
12.6.2.1.	Нилутамид	89

	12.6.2.2. Флутамид	90
	12.6.2.3. Бикалутамид	90
12.7.	Комбинированная терапия	92
	12.7.1. Максимальная андрогенная блокада	92
	12.7.2. Минимальная андрогенная блокада (периферическая андрогенная блокада)	92
	12.7.3. Интермиттирующая и непрерывная ГТ	93
	12.7.4. Ранняя и отсроченная ГТ	95
12.8.	Показания для ГТ	96
12.9.	Противопоказания для различных видов ГТ	97
12.10.	Прогноз	98
12.11.	Побочные эффекты, качество жизни и стоимость ГТ	98
	12.11.1. Сексуальная функция	98
	12.11.2. Приливы	98
	12.11.2.1. Гормональная терапия	98
	12.11.2.2. Антидепрессанты	98
	12.11.3. Другие системные побочные эффекты ГТ	98
	12.11.3.1. Переломы костей, не связанные с метастазами	99
	12.11.3.2. Уровень липидов	99
	12.11.3.3. Метаболический синдром	100
	12.11.3.4. Сердечно-сосудистые заболевания	100
12.12.	Качество жизни	100
12.13.	Стоимость/эффективность различных видов ГТ	101
12.14.	Рекомендации по ГТ при РПЖ	101
12.15.	Литература	102
13.	КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	111
14.	НАБЛЮДЕНИЕ: ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	112
	14.1. Определение	112
	14.2. Для чего необходимо наблюдение?	112
	14.3. Как проводить наблюдение?	113
	14.3.1. Мониторирование уровня ПСА	113
	14.3.2. Критерии биохимической прогрессии	113
	14.3.3. Мониторирование уровня ПСА после РПЭ	113
	14.3.4. Мониторирование ПСА после лучевой терапии	114
	14.3.5. Пальцевое ректальное исследование	114
	14.3.6. ТРУЗИ и биопсия	114
	14.3.7. Остеосцинтиграфия	114
	14.3.8. КТ или МРТ	114
	14.4. Когда проводить наблюдение?	114
	14.5. Рекомендации по наблюдению после радикального лечения	115
	14.6. Литература	115
15.	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	116
	15.1. Введение	116
	15.2. Цели наблюдения	116
	15.3. Методы наблюдения	116
	15.3.1. Мониторирование уровня ПСА	116
	15.3.2. Креатинин, гемоглобин и мониторинг функции печени	117
	15.3.3. Остеосцинтиграфия, УЗИ и R-графия ОГК	117
	15.4. Мониторирование уровня тестостерона	117
	15.5. Мониторирование метаболических осложнений	118
	15.6. Когда проводить наблюдение	118
	15.6.1. Пациенты со стадией M0	118
	15.6.2. Пациенты со стадией M1	118
	15.6.3. Кастрационно-резистентный РПЖ	119
	15.7. Рекомендации по наблюдению после ГТ	119
	15.8. Литература	119

16.	ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	121
16.1.	Введение	121
16.2.	Определения	121
16.2.1.	Критерии неблагоприятного исхода	121
16.2.2.	Определение рецидива	122
16.3.	Местный или системный рецидив	122
16.3.1.	Определение местного и системного рецидива	122
16.4.	Оценка биохимического рецидива	123
16.4.1.	Диагностические методы при биохимическом рецидиве после РПЭ	123
16.4.2.	Методы диагностики при биохимическом рецидиве после ЛТ	125
16.4.3.	Методы диагностики у пациентов с биохимическим рецидивом	125
16.5.	Лечение при только биохимическом рецидиве	125
16.5.1.	Лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ	126
16.5.1.1.	Доза, поля облучения, осложнения	127
16.5.2.	ГТ	127
16.5.2.1.	Адьювантная ГТ после РПЭ	127
16.5.2.2.	Послеоперационная ГТ при биохимическом рецидиве	128
16.5.3.	Наблюдение	129
16.5.4.	Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ	130
16.6.	Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ	130
16.6.1.	Спасительная РПЭ	130
16.6.1.1.	Резюме по спасительной позадилоновой РПЭ	131
16.6.2.	Спасительная криоабляция ПЖ при рецидиве РПЖ после ДЛТ	131
16.6.3.	Спасительная брахитерапия при рецидиве после ЛТ	131
16.6.4.	Наблюдение	132
16.6.5.	НIFU-терапия	132
16.6.6.	Рекомендации по лечению пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ	133
16.7.	Рекомендации по терапии 2-й линии после радикального лечения	133
16.8.	Литература	133
17.	КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КР РПЖ)	140
17.1.	Введение	140
17.1.1.	АР-независимые механизмы	140
17.1.2.	АР-зависимые механизмы	140
17.2.	Определение рецидива РПЖ после кастрации	141
17.3.	Критерии оценки результатов лечения КР РПЖ	141
17.3.1.	Уровень ПСА как маркер ответа	142
17.3.2.	Другие параметры	142
17.3.3.	Основные цели исследований	142
17.4.	Рекомендации по оценке ответа на лечение	142
17.5.	ГТ при кастрационно-резистентном РПЖ	143
17.6.	Вторая линия ГТ	143
17.7.	Синдром отмены антиандрогенов	144
17.8.	Альтернативные варианты лечения после первичной ГТ	144
17.8.1.	Бикалутамид	144
17.8.2.	Переход на альтернативную антиандрогенную терапию	144
17.8.3.	Отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоконазола	144
17.8.4.	Эстрогены	145
17.8.5.	Перспектива применения антиандрогенных препаратов	145
17.8.5.1.	MDV3100	145
17.8.5.2.	Абиратерона ацетат	145
17.9.	Негормональная терапия (цитотоксические препараты)	145
17.9.1.	Время назначения химиотерапии у пациентов с метастатическим ГР РПЖ	146
17.9.2.	Таксаны в комбинированной терапии ГР РПЖ	146
17.9.3.	Митоксантрон в комбинации с кортикостероидами	147
17.9.4.	Альтернативные комбинированные подходы к лечению	147
17.9.5.	Эстрамустин в комбинированной терапии	147
17.9.6.	Пероральный циклофосфамид	147
17.9.7.	Цисплатин и карбоплатин	147
17.9.8.	Сурамин	148

17.9.9.	Нецитотоксические препараты: вакцины	148
17.9.10.	Специфическая терапия, направленная на костную ткань	148
17.9.11.	Спасительная ХТ	148
17.10.	Методы паллиативной терапии	149
17.10.1.	Костные метастазы, сопровождающиеся болевым синдромом	149
17.10.2.	Частые осложнения, вызванные костными метастазами	149
17.10.3.	Бисфосфонаты	149
17.11.	Краткие рекомендации по лечению пациентов после ГТ	150
17.12.	Рекомендации по цитотоксической терапии КР РПЖ	150
17.13.	Рекомендации по паллиативному лечению КР РПЖ	151
17.14.	Литература	151
18.	СОКРАЩЕНИЯ	160

1. ВВЕДЕНИЕ

Группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) 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 рекомендациями и научными доказательствами, на основании которых они даны (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», «наружная лучевая терапия», «брахитерапия», «андрогенная блокада», «химиотерапия», «рецидив», «спасительная терапия» и «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 (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 на основе метаанализа рандомизированных исследований
1b	Данные получены на основе как минимум одного рандомизированного исследования
2a	Данные получены на основе одного хорошо спланированного нерандомизированного контролируемого исследования
2b	Данные получены на основе как минимум одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Данные получены на основе методически правильных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания отдельных клинических случаев
4	Данные получены на основе 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, et al. 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 Jan 2011].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РПЖ считается сегодня одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. В Европе он является наиболее распространенным солидным раком, заболеваемость которым 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 онкологических заболеваний по смертности у мужчин [2]. Более того, с 1985 г. наблюдается небольшое увеличение числа летальных исходов от РПЖ в большинстве стран, включая регионы, в которых он нераспространен [3].

РПЖ встречается чаще у пожилых мужчин. В связи с этим 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 – наиболее распространенная злокачественная опухоль у мужчин, на долю которой пришлось 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, et al. 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):S4–66.
<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 не выявляемая при визуализации (не-визуализируемая)
T1a	Опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5 % удаленной ткани
T1b	Опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5 % удаленной ткани
T1c	Опухоль выявлена при пункционной биопсии (выполненной, например, по поводу повышенного уровня простат-специфического антигена – ПСА)
T2	Опухоль локализована в предстательной железе (ПЖ) ¹
T2a	Опухоль занимает не более половины одной доли ПЖ
T2b	Опухоль занимает более половины одной доли ПЖ, но не распространяется на 2-ю долю
T2c	Опухоль занимает обе доли ПЖ
T3	Опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ ²
T3a	Экстракапсулярное прорастание (1-стороннее или 2-стороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря
T3b	Опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька
T4	Опухоль сростается или распространяется на окружающие ткани, помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или передней брюшной стенке), либо прорастает в них

N – Регионарные лимфатические узлы (ЛУ)³

Nx	Недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ
N0	Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
N1	Метастазы в регионарных ЛУ

M – Отдаленные метастазы⁴

Mx	Недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Метастазы в 1 или более нерезионарных ЛУ
M1b	Метастазы в кости (-ях)
M1c	Метастазы в других тканях и органах

¹Опухоль, выявленная в одной или обеих долях ПЖ при помощи пункционной биопсии, но непальпируемая и невидимая при визуализации, классифицируется как T1c.

²Инвазия опухоли в верхушку или капсулу (но не за ее пределы) ПЖ классифицируется как pT2, а не как pT3.

³Метастазы до 0,2 см можно обозначить как pN1 mi.

⁴При наличии более 1 локализации метастазов используют более высокую стадию (стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса).

Прогностическая классификация

Группа I	T1a–c	N0	M0 ПСА < 10	Индекс Глисона ≤ 6
	T2a	N0	M0 ПСА < 10	Индекс Глисона ≤ 6
Группа IIА	T1a–c	N0	M0 ПСА < 20	Индекс Глисона 7
	T1a–c	N0	M0 ПСА ≥ 10 < 20	Индекс Глисона ≤ 6
Группа IIб	T2a, b	N0	M0 ПСА < 20	Индекс Глисона ≤ 7
	T2c	N0	M0 Любой уровень ПСА	Любой индекс Глисона
	T1–2	N0	M0 ПСА ≥ 20	Любой индекс Глисона

	T1–2	N0	M0 Любой уровень ПСА	Индекс Глисона ≥ 8
Группа III	T3a, b	N0д	M0 Любой уровень ПСА	Любой индекс Глисона
Группа IV	T4	N0	M0 Любой уровень ПСА	Любой индекс Глисона
	Любая стадия T	N1	M0 Любой уровень ПСА	Любой индекс Глисона
	Любая стадия T	Любая стадия N	M0 Любой уровень ПСА	Любой индекс Глисона

Примечание. Если нет данных об уровне ПСА либо об индексе Глисона, прогностическая группа определяется на основании стадии cT и имеющихся данных (уровень ПСА или индекс Глисона). Если отсутствуют оба показателя, то прогностическую группу определить невозможно; в таком случае следует использовать классификацию по стадиям.

3.1. Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)

Индекс Глисона представляется наиболее распространенной системой стадирования аденокарциномы ПЖ [2]. Индекс Глисона можно определить только при исследовании морфологического материала (гистологической биопсии или послеоперационного материала).

Цитологические препараты для данного исследования не подходят. Индекс Глисона определяется сложением баллов (по 5-балльной шкале) 2 самых характерных участков биоптата опухоли. Индекс Глисона 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 занимает 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. 243–248.
<http://www.uicc.org/tnm/>
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. A min M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. 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 некоторые из них уже выявлены. Точно установлено 3 фактора риска РПЖ: возраст, этническая принадлежность и наследственность. Если родственник первой степени родства болен РПЖ, риск возрастает как минимум вдвое. Если заболевание диагностировано у 2 родственников 1-й степени родства и более, риск увеличивается в 5–11 раз [1, 2]. У небольшого числа (9 %) больных РПЖ наблюдается наследственный рак. Это подразумевает наличие 3 или более родственников с данным заболеванием или не менее 2 родственников с ранним (до 55 лет) началом заболевания [3]. Единственное отличие наследственного РПЖ заключается в том, что у таких больных заболевание развивается, как правило, на 6–7 лет раньше, чем в sporadic случаях [4].

Частота выявления рака при аутопсии в различных регионах примерно одинакова [5]. Эти данные противоречат показателям заболеваемости РПЖ, которые существенно различаются в зависимости от географического района: высокие значения в США и Северной Европе и низкие 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 латентной формы РПЖ в клиническую. 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 высокая распространенность, длительный латентный период, связь с эндокринной системой, наличие серологических маркеров (ПСА) и предшествующего заболевания (простатическая интраэпителиальная неоплазия – ПИН). К особенно-

стям питания, которые могут влиять на развитие заболевания, относятся: общее калорийность пищи (что отражается на индексе массы тела), потребление жиров, термически обработанного мяса, микроэлементов и витаминов (каротиноидов, ретиноидов, витаминов С, Д и Е), 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 давать 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 клинической формы 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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 инициируются лицом (пациентом), проходящим обследование, и/или его лечащим врачом. Оба типа обследований преследуют 2 главные цели.

1. Снижение смертности от РПЖ. Основной целью обследований не ставится ни выявление как можно большего количества опухолей, ни выживаемость, поскольку последняя в значительной мере зависит от времени постановки диагноза.
2. Повышение качества жизни, которое имеет большое значение: при оценке увеличения продолжительности жизни используется поправка на качество жизни (индекс QUALY).

В индустриальных странах прослеживаются чрезвычайно неоднородные показатели 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 г. 5-летний уровень выживаемости увеличился, вероятно вследствие более активного проведения диагностических мероприятий и лучшего выявления нелетальных опухолей [2]. Однако в аналогичном исследовании в Нидерландах эта тенденция не подтверждена [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 с использованием оценки уровня ПСА (ПСА-скрининг) снижает смертность от РПЖ [4] (уровень доказательности 2).

Нерандомизированная скрининговая программа, проводимая 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, и ее проведение считают причиной снижения уровня смертности от РПЖ в Тироле на 33 % по сравнению с остальной территорией Австрии [5] (уровень доказательности 2b). В Канадском исследовании также наблюдался 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 данными исследования, в котором сравнивали проведение скрининга в г. Сиэтл (с широким охватом населения) и в штате Коннектикут, США (где скрининг населения не распространен) [8]. Согласно данным исследования различий в снижении уровня смертности от РПЖ, даже с учетом больших расхождений в методике проведения анализа на уровень ПСА и лечении, не обнаружено (уровень доказательности 2).

В 2009 г. были опубликованы долгожданные результаты 2 проспективных рандомизированных исследований. В ходе скринингового исследования РПЖ, рака 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 человеколет составил 116 (2820 случаев рака) в группе скрининга и 95 (2 322 случая рака) – в контрольной группе (отношение рисков – ОР – 1,22) [9]. Показатель смертности на 10 000 человеколет составил 2 (50 летальных исходов) в скрининговой группе и 1,7 (44 летальных исхода) в контрольной (ОР 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 низкая и лишь незначительно различается между 2 группами (уровень доказательности 1b).

В Европейское рандомизированное скрининговое исследование РПЖ (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC) было включено 162 243 мужчины из 7 стран в возрасте от 55 до 69 лет. Мужчин рандомизировали 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 [10]. Соотношение показателей уровня смертности от РПЖ в экспериментальной группе и контрольной составило 0,8. Разность абсолютных рисков составила 0,71 случая летального исхода на 1000 мужчин. Это означает, что для предотвращения 1 смерти от РПЖ необходимо провести скрининг 1 410 пациентов и в 48 дополнительных случаях выполнить 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 комплаентности в экспериментальной группе составил 85 % в отношении ПСА-скрининга и 86 % в отношении ПРИ. Однако показатель заболеваемости РПЖ в экспериментальной группе достиг 40 % за 1-й год и вырос до 52 % на 6-й год в подгруппе ПСА-скрининга, а в подгруппе применения ПРИ варьировал от 41 до 46 %. Более того, достоверность результатов при проведении биопсии была лишь 40–52 %, тогда как по результатам исследования ERSPC – 86 %. Таким образом, результаты исследования PLCO, вероятно, так и не дадут ответа 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 наблюдения, особенно в связи с тем, что на результаты будет оказывать влияние уменьшение числа метастазов 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 нецелесообразно. Вместо этого следует использовать раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с информированием мужского населения (см. также разд. 6. Диагностика). Нерешенными остаются 2 ключевых вопроса, по которым имеются лишь эмпирические данные:

- в каком возрасте следует начинать проводить раннюю диагностику;
- каким должен быть интервал между обследованиями для ПСА-скрининга 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1310–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>
11. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, et al. [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, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2008 Apr;174(2)(Suppl 1):600 abstract #1751.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246059>

6. ДИАГНОСТИКА*

К основным методам диагностики РПЖ относятся ПРИ, определение уровня ПСА и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Окончательный диагноз ставится при обнаружении аденокарциномы в биопсийном или послеоперационном материале ПЖ. Патоморфологические исследования также позволяют стадировать опухоль и определять ее распространенность.

6.1. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ)

Большинство новообразований ПЖ локализуются в периферической зоне ПЖ и могут быть выявлены при ПРИ, если их объем достигает 0,2 см³ и более. Выявление узелка или зоны уплотнения с помощью ПРИ является абсолютным показанием для проведения биопсии ПЖ. Примерно у 18 % всех больных РПЖ выявляется только по данным ПРИ независимо от уровня ПСА [1] (уровень доказательности 2a). Выявление опухоли 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 представляет собой калликреинподобную протеазу сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками ПЖ. Для практических целей можно сказать, что он органоспецифический, однако не считается специфическим для рака. Поэтому его уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя служит более достоверным прогностическим фактором рака, чем выявление отклонений методом ПРИ и ТРУЗИ [4].

Имеется множество коммерческих диагностических систем для измерения уровня ПСА, но единые международные стандарты относительно этого показателя не установлены [5]. Уровень ПСА относят к «непрерывным» параметрам, т. е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ (табл. 4). Это означает, что нет общепринятого порогового или пограничного значения этого показателя.

Результаты недавнего исследования по профилактике РПЖ, проведенного в США, подтвердили, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать, несмотря на низкий уровень ПСА крови [6] (уровень доказательности 2a). В табл. 4 представлено соотношение между показателем выявления РПЖ и уровнем ПСА у 2 950 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, который состоит в том, чтобы избежать выявления клинически незначимых опухолей, которые с большой степенью вероятности не представляют угрозу для жизни [7]. До настоящего момента не получено отдаленных результатов, 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, 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 (сPSA, 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 Австрии и общества урологов и андрологов (W. Hörtl, W. Loidl, M. Rauchenwald, M. Müller, M. Klimpfnger, A. Schratte-Sehn, C. Brössner).

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

Соотношение с/о ПСА – наиболее исследованный и широко используемый в клинической практике критерий 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 2a). 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 больших размеров может привести к эффекту «разведения» [9]. Кроме того, с/о ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА > 10 нг/мл и при наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ.

6.2.2. Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА

Существует 2 способа измерения изменений уровня ПСА во времени:

- скорость нарастания ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА (нг/мл/год) [10] (уровень доказательности 1b);
- время удвоения уровня ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА 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 изменений (большой объем ПЖ, ДППЖ), неодинаковых интервалов между измерениями ПСА и увеличения/снижения скорости нарастания и времени удвоения ПСА с течением времени. Согласно результатам проспективных исследований эти показатели не предоставляют дополнительной прогностической информации по сравнению с уровнем ПСА [13–16].

6.2.3. Маркер ПСА-3

В отличие от описанных выше сывороточных маркеров ПСА-3 – простат-специфическая некодирующая мРНК – измеряется в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ. Преимущество оценки уровня ПСА-3 перед таковой ПСА заключается в его несколько более высокой чувствительности и специфичности. Уровень ПСА-3 отражает небольшие, но значимые увеличения частоты положительного результата биопсии [17], однако не зависит от объема ПЖ 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 показала отрицательный результат, метод определения ПСА-3 остается экспериментальным. В ближайшем будущем, возможно, не только в лабораториях, но и в клинической практике, будут использоваться несколько молекулярных диагностических тестов, например для обнаружения слияния генов TMPRSS2-erg, специфического 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 проведения биопсии ПЖ отдельным пациентам с целью исключения РПЖ.

6.3. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

Не всегда можно увидеть классическую картину гипоехогенного участка в периферической зоне ПЖ [23]. ТРУЗИ в серошкальном режиме не позволяет определить РПЖ с достаточной достоверностью. Поэтому таргетная биопсия под ТРУЗИ-контролем подозрительных зон не представляется эффективной заменой систематической биопсии. Однако может оказаться полезной дополнительная биопсия под ТРУЗИ-контролем подозрительных зон.

6.4. Биопсия предстательной железы

6.4.1. Первичная биопсия

Показаниями для проведения биопсии ПЖ служат уровень ПСА и/или изменения, выявленные методом ПРИ. Также при проведении биопсии следует учитывать возраст пациента, возможные сопутствующие заболевания (индекс ASA и индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона) и осложнения.

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

В настоящее время проведение биопсии ПЖ под ТРУЗИ-контролем – стандартный метод диагностики. Хотя биопсия ПЖ проводится преимущественно трансректально, некоторые урологи предпочитают трансуретральную биопсию. Частота обнаружения рака при помощи трансуретра-

альной биопсии ПЖ сопоставима с таковой при трансректальной биопсии [26, 27] (уровень доказательности 1b).

Трансперинеальная биопсия под ТРУЗИ-контролем представляется полезной альтернативой в особых случаях, например после резекции прямой кишки.

6.4.2. Повторная биопсия

Показания для проведения повторной биопсии:

- растущий или стабильно высокий уровень ПСА, изменения, выявляемые 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 риска выявления РПЖ (высокий или быстро растущий уровень ПСА, изменения по данным ПРИ, отягощенный семейный анамнез). Чем позднее проводится повторная биопсия, тем выше частота обнаружения РПЖ [28].

Наличие ПИН высокой степени в отсутствие дополнительных факторов больше не рассматривают в качестве показания к выполнению повторной биопсии [29] (уровень доказательности 2a). Таким образом, повторную биопсию следует проводить, опираясь на другие клинические критерии, например результаты ПРИ и уровень ПСА. При наличии множественных очагов ПИН (выявленной в нескольких биоптатах), возможно, показано раннее проведение повторной биопсии, так как в таком случае риск развития РПЖ несколько повышается [30]. Если клинические подозрения на РПЖ сохраняются, несмотря на отрицательные результаты биопсии, можно провести МРТ для выявления РПЖ в передних отделах железы, а затем биопсию подозрительных зон под ТРУЗИ- или МРТ-контролем [31].

6.4.3. Сатурационная биопсия

Частота случаев РПЖ, выявляемых при помощи повторной сатурационной биопсии, варьируется от 30 до 43 % и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсиях (32) (уровень доказательности 2a). В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет выявить РПЖ дополнительно в 38 % случаев. Однако недостаток этого способа (3-D стереотаксической биопсии) в высокой частоте развития острой задержки мочеиспускания (10 %) [33] (уровень доказательности 2b).

6.4.4. Зоны для биопсии и количество столбиков

При первичной биопсии забор ткани следует выполнять в периферических отделах ПЖ как можно более латерально и сзади. Дополнительные столбики нужно взять из зон, в которых выявлены изменения по результатам ПРИ/ТРУЗИ и которые определяются в каждом случае индивидуально.

Секстантная биопсия больше не считается эффективной. При объеме ПЖ 30–40 см³ необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек. С увеличением количества точек более 12 точность анализа существенно не изменяется [34] (уровень доказательности 1a). На основании результатов Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована биопсия из 10 точек [35] (уровень доказательности 2a).

6.4.5. Диагностическая ТУР предстательной железы (ТУРПЖ)

Проведение диагностической ТУР ПЖ вместо повторных биопсий нецелесообразно. Частота обнаружения РПЖ при этом методе не превышает 8 %, что свидетельствует о его неэффективности для диагностики 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 повлияют на тактику лечения, т. е. если при обнаружении инвазии в семенные пузырьки не будет проводиться РПЭ или радикальная ДЛТ. При уровне ПСА > 15–20 нг/мл вероятность инвазии в семенные пузырьки составляет 20–25 % [37] (уровень доказательности 2a).

6.4.7. Биопсия переходной зоны

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

6.4.8. Антибиотики

Применение пероральных или внутривенных антибиотиков представляется самым современным методом лечения. Оптимальная дозировка и продолжительность курса лечения определяются индивиду-

ально. Из препаратов предпочтительнее хинолоны, при этом ципрофлоксацин более эффективен, чем офлоксацин [39] (уровень доказательности 1b).

6.4.9. Местная анестезия

Современным методом считается перипростатическая нервная блокада под УЗИ-контролем [40] (уровень доказательности 1b). Расположение депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интравенечное введение местного анестетика значительно уступает по эффективности перипростатической инфильтрации [41] (уровень доказательности 1b).

6.4.10. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

ТАБ менее эффективна, чем трансректальная гистологическая биопсия под ТРУЗИ-контролем, в связи с недостаточным числом урологических патоморфологов, специализирующихся в цитологии. Кроме того, при помощи трансректальной гистологической биопсии можно более точно определить индекс Глисона и степень распространения опухоли.

6.4.11. Осложнения

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

Таблица 5. Процент осложнений биопсии независимо от количества столбиков*

Осложнения	Процент биопсий
Гематоспермия	37,4
Гематурия (> 1 дня)	14,5
Ректальное кровотечение < 2 дней	2,2
Простатит	1,0
Фебрильная лихорадка (> 38,5 °С)	0,8
Эпидидимит	0,7
Ректальное кровотечение > 2 дней ± необходимость в его хирургической остановке	0,7
Острая задержка мочи	0,2
Другие осложнения, требующие госпитализации	0,3

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

6.5. Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов ПЖ

6.5.1. Макроскопическое исследование и обработка

Материалы биопсии ПЖ, 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 ПЖ в патоморфологическом препарате существенно влияет на частоту обнаружения РПЖ [44]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в 1 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 потребуются дополнительное иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

6.5.2. Микроскопическое исследование и заключение

Диагностика РПЖ основывается на патоморфологическом исследовании. Тем не менее также может быть эффективным и ИГХ-анализ [47, 48]. Если выявляется подозрительный железистый очаг, следует использовать дополнительные методы окраски (например, окрашивание базальных клеток) и окрашивание дополнительных (более глубоких) срезов [48, 49]. При подозрении на опухоль в биоптате сомнения в отношении диагноза зачастую можно разрешить, привлекая для консультации коллег и специалистов сторонней организации [47]. Заключение по биопсии ПЖ должно быть составлено с использованием

четкой, ясной терминологии [46] (табл. 6), следует избегать таких терминов, как «атипия», «атипичные железы» и «возможно, злокачественное новообразование».

Таблица 6. Диагностические термины, используемые в заключении по результатам биопсии ПЖ*

- Добракачественное 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
- ПИИН высокой степени, отрицательный результат на наличие аденокарциномы
- ПИИН высокой степени с атипичными железами, с подозрением на аденокарциному
- Очаг атипичных желез/узел с подозрением на аденокарциному
- Аденокарцинома

* Из: *van der Kwast, 2003 [36]*.

Для каждой локализации биопсии следует указывать процент положительных столбиков с карциномой и индекс Глисона на основании системы, принятой в 2005 г. [50].

Согласно действующему международному соглашению индекс Глисона (модифицированная) для опухолей, выявленных при биопсии ПЖ, состоит из индекса Глисона доминантного (наиболее распространенного) компонента карциномы и наивысших баллов независимо от обширности компонента (правило 5 % не применяется). Если карцинома преимущественно состоит из компонентов с индексом 4/5, небольшой процент обнаруженных участков (< 5 % объема опухоли) с индексом Глисона 2 или 3 не принимается во внимание. Индекс Глисона ≤ 4 в заключении по биопсии ПЖ указывать не следует [50]. Необходимо обозначать наличие интрапротокового рака или экстрапростатического прорастание опухоли. Кроме описания характеристик карциномы для каждого участка биопсии следует указать общий индекс Глисона на основе данных отдельных столбиков. Обычно указывают наличие перинеуральной инвазии, несмотря на противоречивые данные о ее прогностической ценности [51, 52]. Процент (%) и протяженность (мм) опухоли в каждом столбике ткани свидетельствуют о ее объеме, распространении за пределы ПЖ и прогнозе относительно РПЭ [52–54], поэтому их следует указывать. Протяженность опухоли (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 определением тактики лечения. Согласно результатам некоторых исследований протяженность опухоли в 1 столбике < 3 мм с индексом Глисона 5–6 во многих случаях связана с выявлением клинически незначимой опухоли и с высокой вероятностью спонтанной регрессии рака [56–58]. Биоптат ПЖ, не содержащий железистой ткани, может определяться как непригодный для диагностики, за исключением стадирования рака.

В недавнем исследовании оценивали совпадение показателей и изменение прогностических групп при использовании традиционной и модифицированной шкалы Глисона [59]. Оценку проводили по результатам 172 пункционных биопсий ПЖ пациентов, которым впоследствии была выполнена РПЭ. Исследовались 4 прогностические группы, классифицированные на основании шкалы Глисона, с баллами 2–4, 5–6, 7 и 8–10. Чтобы проверить дискриминационную способность модифицированной шкалы Глисона, сравнивалось время до биохимического рецидива в разных прогностических группах согласно традиционной и измененной шкалам. Результаты модификаций, внесенных в шкалу Глисона Согласно рекомендациями Международного общества урологических патоморфологов, ярче всего проявились в подгруппе с индексом 5–6, которая характеризовалась самым низким процентом совпадения, и заключались в изменении прогностических групп по шкале Глисона на более высокие. Из 172 пациентов, у которых прогностическая группа по шкале Глисона была изменена (на более высокую) только на основании модифицированной шкалы, 46 (26,7 %) пациентов имели более высокий дооперационный уровень ПСА, более высокую степень распространения опухоли, положительный хирургический край и более высокую патоморфологическую стадию. В этом исследовании с помощью измененной шкалы Глисона удалось определить больше пациентов агрессивной прогностической группы с индексом Глисона 8–10, у которых выживаемость, свободная от биохимического рецидива (ВСБР) после РПЭ была достоверно меньше (логранговый критерий $p = 0,011$). На основании результатов этого исследования в рекомендациях Международного общества урологических патоморфологов была значительно усовершенствована традиционная шкала Глисона.

6.6. Патоморфологическое исследование препарата после РПЭ

6.6.1. Обработка препарата после РПЭ

Цель патоморфологического исследования препарата после РПЭ – предоставление информации о патоморфологической стадии, степени распространения и состоянии хирургического края. Перед заливкой для патоморфологической обработки регистрируют вес и размеры образцов. Обычно рекомендуется заливать все материалы РПЭ для лучшего определения локализации, мультифокальности и однородности опухолю.

Однако в целях экономии можно также заливать часть материала с использованием стандартной методики, особенно при увеличенной ПЖ (> 60 г). Наиболее целесообразный способ включает полную заливку задней (дорсальной) части ПЖ и заливку 1 переднемедиального левого и правого сегментов. По сравнению с полной заливкой метод частичной заливки позволил в 98 % случаев обнаружить РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 и провести точное стадирование в 96 % случаев [60].

После доставки в патоморфологическую лабораторию весь удаленный препарат 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 на протяжении 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 удаленного препарата 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 препарата, чтобы определить состояние хирургического края
Верхушку необходимо 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, необходимых для определения тактики лечения (табл. 7). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому образцу, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (табл. 8). Тем самым достигается более четкое и полное изложение результатов патоморфологического исследования [63].

Таблица 7. Информация, указываемая в патоморфологическом заключении

Типирование (> 95 % случаев РПЖ представляют типичные (ацинарные) аденокарциномы)
Индекс Глисона
Стадирование и состояние хирургического края опухоли
При необходимости локализация и степень экстрапростатического распространения, наличие инвазии в шейку мочевого пузыря, латеральное распространение или инвазия в семенные пузырьки, локализация и размер положительного хирургического края
Можно дополнительно указать информацию о мультифокальности, диаметре основной опухоли и ее зональное расположение (переходная, периферическая зона, передняя поверхность)

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 (основная) степень
Вторичная степень
Третичная степень (если применимо)
Индекс Глисона
Примерный процент компонентов с индексом Глисона 4 или 5 (факультативно)
Количественное определение опухоли (факультативно)
Процент вовлечения ПЖ
Размер опухоли основного узла (если определен), максимальный диаметр в мм
Патоморфологическое стадирование (pTNM)
Наличие экстрапростатического прорастания (очагового или диффузного)
Если присутствует, указать локализацию
Наличие инвазии в семенные пузырьки
Если применимо, информация о регионарных ЛУ
Локализация
Количество удаленных ЛУ
Количество пораженных опухолью ЛУ
Хирургический край
Наличие карциномы в крае
Если присутствует, указать расположение и экстра- или интрапростатическую инвазию
Другое
Инвазия сосудов, если обнаружена
Локализация (место, зона) основной опухоли (факультативно)
Перинеуральная инвазия (факультативно)
Если присутствует, указать инвазию в пределах или за пределами ПЖ

6.6.2.1. Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)

Оценка обычной аденокарциномы ПЖ по (модифицированной) шкале Глисона [50] служит самым надежным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и ее ответа на лечение. Поэтому сумму Глисона включают как один из параметров в номограммы, оценивающие риск рецидива после простатэктомии [64].

6.6.2.2. Расшифровка индекса Глисона

Индекс Глисона – это сумма баллов 2 доминантных (по объему) участков по шкале Глисона. Если определяется только 1 балл, он удваивается. Если участок занимает $\leq 5\%$ объема опухоли, его балл не учитывается в индексе Глисона (правило 5%). Кроме индекса Глисона необходимо указывать отдельно первичный и вторичный баллы (например, индекс Глисона 7 (4 + 3)). При мультифокальном РПЖ дается общий индекс Глисона с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага. Третичный балл по шкале Глисона 4 или 5, особенно если его участок превышает 5% объема опухоли ПЖ, считается неблагоприятным прогностическим фактором развития биохимического рецидива. В дополнение к индексу Глисона следует указывать наличие третичного балла и примерный процент соответствующего участка от объема опухоли [65].

6.6.2.3. Определение экстрапростатического прорастания

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 прорастание опухоли, которое может иметь (например, подстадия pT₃) или не иметь (например, подстадия pT₂) прогностическую ценность.

Для обозначения наличия опухоли за пределами ПЖ рекомендуется употреблять термин «экстрапростатическое прорастание». Экстрапростатическое прорастание определяют как карцино-

му, проросшую в перипростатическую клетчатку или распространившуюся за пределы ПЖ, например в нервно-сосудистый пучок (НСП) или на переднюю поверхность ПЖ. Инвазия в шейку мочевого пузыря также рассматривается как экстрапростатическое прорастание.

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

Нет единого мнения о способе определения экстрапростатического распространения в верхушке ПЖ. В данном случае прорастание опухоли в скелетные мышцы не рассматривается как экстрапростатическое. Следует отметить, что для опухоли в верхушке ПЖ нет 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 прорастание (pT3a). Положительный хирургический край в области шейки мочевого пузыря должен обозначаться как экстрапростатическое прорастание (pT3a) с положительным хирургическим краем, а не как стадия pT4.

Некоторые исследователи рассматривают инвазию толстых пучков гладких мышц как обширную инвазию [73], решение по этому поводу определяется урологом.

6.6.3. Объем РПЖ

Мнения о прогностической ценности объема РПЖ в удаленном препарате неоднозначны с учетом несколько противоречивых результатов исследований, которые подтверждают либо опровергают этот показатель как независимый прогностический фактор [68, 74–77]. Тем не менее пороговый 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 до хирургического вмешательства. Таким образом, при наличии основного опухолевого узла рекомендуется указывать его максимальный диаметр в миллиметрах.

6.6.4. Состояние хирургического края

Состояние хирургического края представляется 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 о наличии экстрапростатического прорастания [79]. Для подтверждения связи между размером положительного края и риском рецидива недостаточно научно обоснованных доказательств [68]. Однако необходимо указывать (мульти-) фокальность 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], результатов проведенных исследований недостаточно, чтобы подтвердить прогностическую и клиническую ценность вне стандартной клинической практики дополнительных потенциальных биомаркеров (категория III), таких как перинеуральная инвазия, нейроэндокринная дифференцировка, микрососудистая плотность, округлость ядер, структура хроматина, другие кариометрические показатели, маркеры пролиферации, производные ПСА и другие факторы (онкогены, опухоль-супрессоры, гены апоптоза и др.).

6.7. Литература

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. 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, et al. 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, 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, et al. 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, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
- 7 Stamey TA, Freiha FS, McNeal J, et al. 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, et al. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>
- 9 Stephan C, Lein M, Jung K, et al. 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, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr 22-29;267(16):2215–20.
<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, et al; 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, et al. Current applications for prostate-specific 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostatespecific 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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533394>
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):820–834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
29. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. 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, et al. 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, Poncet E, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>
40. Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, et al. 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, et al. 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.2.2010. Page 15. www.nccn.org
43. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al.; 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. Dela Taille A, Katz A, Bagiella E, et al. 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, Chevillat JC, Riehle DL, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, Dillioglulugil O, Kattan MW, et al. 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 MO, Lopez-Beltran A, et al. 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, et al. 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, et al. 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 pT_{3a} 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>
80. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. 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, определения уровня ПСА, остеосцинтиграфии и дополнительно в особых случаях КТ, МРТ и R-графии грудной клетки.

7.1. Определение стадии Т

Первый уровень – это определение местного распространения опухоли, при котором наибольшее влияние на выбор лечения имеет дифференциация опухоли без прорастания (Т1–Т2) и с прорастанием за пределы капсулы ПЖ (Т3–Т4). Зачастую при ПРИ размер опухоли недооценивается; стадия рака правильно диагностируется с помощью этого исследования 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 напрямую влияет на выбор лечения, т. е. когда планируется проводить радикальное лечение.

Более высокий уровень ПСА указывает на более тяжелую стадию. Однако, как показывает практика, этот маркер у отдельных пациентов не позволяет с достоверностью предсказать патоморфологическую стадию. Поскольку ПСА вырабатывается и доброкачественными, и злокачественными клетками ПЖ, нет прямой корреляции между концентрацией ПСА крови и клинической и патоморфологической стадиями опухоли [2–4]. При этом использование комбинации показателя уровня ПСА, индекса Глисона при биопсии ПЖ и клинической стадии Т дает лучшие результаты при прогнозировании патоморфологической стадии, чем каждый из параметров в отдельности [5].

Возможность прогнозирования стадии Т на основе молекулярных форм ПСА пока не доказана. Как показано в исследованиях, процент свободного ПСА не позволяет диагностировать рак, ограниченный пределами органа, 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 антихимотрипсином (ПСА-АХТ), возможно, позволяют более эффективно определять послеоперационную патоморфологическую стадию, чем их производные, однако это не оправдывает замену общего ПСА на ПСА-АХТ в номограммах Партинна [7]. Прежде чем использовать одну из форм ПСА в качестве единственного критерия стадирования, необходимо провести крупные многоцентровые исследования.

Наиболее распространенный метод визуализации ПЖ – это ТРУЗИ.

Однако при ТРУЗИ можно выявить только 60 % опухолей, остальные же не распознаются из-за своей экзогенности. Комбинация ПРИ и ТРУЗИ позволяет определить РПЖ стадии Т3а более точно, чем

отдельно каждый из этих методов [8]. ТРУЗИ не позволяет определить размер опухоли с достаточной точностью и не рекомендуется как метод стадирования в клинической практике. При ТРУЗИ, выполняемом до операции, не диагностируется около 60 % опухолей стадии pT₃ [9] (уровень доказательности 3).

Трехмерное (3D) УЗИ относится к неинвазивным методам получения объемного изображения солидных структур с диагностической точностью 91 % [10]. Проводилось исследование нескольких модификаций серошкального 3D ТРУЗИ. Большая чувствительность обнаружения РПЖ достигалась при использовании режима энергетического цветного доплера и контрастных веществ: установлено, что наличие или отсутствие сосудов, проходящих через капсулу, служит важным диагностическим критерием для определения экстракапсулярного прорастания опухоли [11, 12]. К сожалению, получение этих данных в большой степени зависит от квалификации специалиста, проводящего ТРУЗИ. Таким образом, дифференциация опухолей стадии T2 и T3 не должна основываться исключительно на результатах ТРУЗИ [13, 14].

Более того, согласно результатам крупного многоцентрового исследования точность диагностирования опухоли, ограниченной пределами органа, с помощью ТРУЗИ была не выше, чем таковая с помощью ПРИ [15]. Эти результаты подтверждены еще в 1 крупном исследовании, в котором показано, что ТРУЗИ не имеет существенно большей эффективности, чем ПРИ [16].

Инвазия в семенные пузырьки служит прогностическим фактором местного и отдаленного рецидива. Для более точной дооперационной диагностики можно использовать биопсию семенных пузырьков [17]. Она не рекомендуется в качестве метода обследования 1-й линии, однако ее целесообразно применять у пациентов с высоким риском инвазии в семенные пузырьки, у которых положительный результат биопсии поможет изменить тактику лечения. Биопсию семенных пузырьков можно проводить пациентам с более высокой клинической стадией, чем T_{2a}, и уровнем ПСА > 10 нг/мл [18, 19].

У пациентов с положительной биопсией основания ПЖ вероятность положительной биопсии семенных пузырьков выше [20]. Индекс Глисона при биопсии, уровень ПСА и клиническая стадия признаются независимыми факторами неблагоприятных патоморфологических характеристик после РПЭ.

При исследовании параметров пункционной биопсии ПЖ показано, что процент пораженной ткани – наиболее надежный прогностический фактор положительного хирургического края, инвазии в семенные пузырьки и выявления опухоли, ограниченной пределами органа [21]. Большое количество пораженных биопсийных столбиков служит независимым прогностическим фактором экстракапсулярного прорастания, положительного края и опухолевого поражения ЛУ [22].

Многовариантный анализ показал, что наиболее значимыми прогностическими факторами риска экстракапсулярного прорастания в 1 доле были, во-первых, общий средний процент положительных биоптатов 15 и выше и, во-вторых, средний процент 3 положительных биоптатов из 1 доли 15 и выше. Сочетание этих 2 факторов позволило получить модель с положительной и отрицательной прогностической ценностью 37 и 95 %, соответственно. Благодаря высокой отрицательной прогностической ценности модели, специфической для 1 доли ПЖ, с ее помощью можно определять пациентов, которым показана нервосберегающая операция [23].

Также рекомендуется учитывать соотношение индекса Глисона при биопсии и патоморфологической стадии: при индексе Глисона ≤ 6 локализованная опухоль была выявлена примерно у 70 % пациентов [24].

В настоящее время КТ и МРТ основаны на современных технологиях, однако надежность этих методов недостаточно высока, чтобы сделать их в обязательными при оценке РПЖ [25–27].

МРТ с эндоректальной катушкой позволяет более точно определить T-стадию опухоли благодаря тому, что дополняет существующую клиническую картину более качественной пространственной визуализацией зональной анатомии ПЖ и молекулярных изменений [28]. По сравнению с МРТ с наружной катушкой при МРТ с эндоректальной катушкой достоверно повышается качество изображения и точность локализации [29].

Относительно результатов ПРИ и биопсии ПЖ под ТРУЗИ-контролем применение МРТ с эндоректальной катушкой достоверно повышает точность определения T-стадии РПЖ [30], в частности при дооперационной диагностике экстракапсулярного прорастания и инвазии в семенные пузырьки, при условии проведения исследования опытным урологом-радиологом [31–33].

Результаты МРТ с эндоректальной катушкой могут повлиять на решение о сохранении или резекции НСП при радикальной операции [34]. Также МРТ с эндоректальной катушкой дает точные результаты относительно инвазии в семенные пузырьки [35]. К факторам, которые указывают на нее, относятся низкая интенсивность сигнала внутри семенного пузырька и нарушение их нормальной структуры. Сочетание этих данных с наличием опухоли в основании ПЖ и экстракапсулярным прорастанием с высокой точностью свидетельствует о наличии инвазии в семенные пузырьки [35, 36].

Результаты исследования прогностической возможности выявлять локализованный РПЖ подтвердили значительную роль МРТ с эндоректальной катушкой в стадировании с помощью номограмм во всех категориях риска, причем наибольшая эффективность отмечалась в группах среднего и высокого риска [37]. Сочетание динамической контрастной МРТ и МРТ в T₂-режиме усиления позволяет лучше диагностировать экстракапсулярное прорастание и определять стадию РПЖ по сравнению с использованием каждого из методов в отдельности [38] (уровень доказательности 3).

Магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектроскопия) позволяет оценить метаболизм опухоли на основании относительной концентрации цитрата, холина, креатинина и полиаминов. Различия в концентрациях этих химических метаболитов в нормальной и злокачественной ткани ПЖ позволяют более достоверно определить расположение опухоли в периферической зоне, увеличивая точность выявления экстракапсулярного прорастания малоопытными специалистами и уменьшая несовпадение результатов у различных исследователей [39]. Кроме того, была доказана корреляция между характером метаболических сигналов и индексом Глисона, что открывает возможности для использования неинвазивных методов оценки агрессивности РПЖ [40].

Несмотря на показанную точность и эффективность МРТ с эндоректальной катушкой и МР спектроскопии при определении характеристик и локализации РПЖ, 1-й из этих методов имеет некоторые ограничения, из-за которых его нельзя широко использовать при стадировании РПЖ, например трудности при интерпретации изменений сигналов, связанных с геморрагическими и воспалительными изменениями ПЖ после биопсии, или неисчисляемое, но значимое несовпадение результатов у 1 или между различными специалистами, которое наблюдалось как у неквалифицированных, так и у квалифицированных радиологов, вследствие чего возможна недооценка 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 T стадии опухоли (pT2 и pT3a–4) составила примерно 70 %. ПЭТ, как правило, показывает заниженную 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 напрямую повлияют на тактику лечения. Обычно это касается пациентов, которым планируется проводить радикальное лечение. Высокий уровень ПСА, РПЖ стадии T2b–T3, низкодифференцированный РПЖ и перинеуральная инвазия свидетельствуют о более высокой вероятности опухолевого поражения ЛУ [5, 42, 43]. Измерение только уровня ПСА не позволяет диагностировать поражение ЛУ у отдельных пациентов.

Номограммы позволяют определить пациентов группы низкого риска опухолевого поражения ЛУ (< 10 %) [43]. В таких случаях пациентам с уровнем ПСА < 20 нг/мл, стадией T2a и ниже и индексом Глисона ≤ 6 можно не проводить определение стадии N перед проведением радикального лечения [5].

Также для определения риска развития стадии N1 также используют степень распространения участков с индексом Глисона 4 при сектантной биопсии. В тех случаях, когда в 1 столбике доминировал участок с индексом Глисона 4 или более чем в 3 столбиках присутствовал любой по объему участок с индексом 4, вероятность поражения ЛУ составляла 20–45 %. У остальных пациентов эта вероятность составляет 2,5 %, что подтверждает отсутствие необходимости проводить стадирование поражения ЛУ у этих пациентов [45].

Согласно опубликованным в настоящее время результатам исследований КТ и МРТ позволяют определить метастазы в ЛУ с одинаковой степенью точности, хотя некоторые данные свидетельствуют о несколько большей эффективности КТ [46] (уровень доказательности 2a). В любом случае окончательный диагноз поражения ЛУ устанавливается только при их увеличенном размере. Пороговая величина, по которой определяется поражение ЛУ, варьирует от 0,5 до 2 см. Рекомендуемый порог для диагностики поражения ЛУ – 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. Однако ЛУ может быть труднодоступным из-за своего анатомического расположения. Кроме того, биопсия не позволяет с высокой точностью провести стадирование, и в 1 из исследований частота ложноотрицательных результатов составила 40 % [47].

Недавно для диагностики небольших и других не выявляемых метастазов в ЛУ 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 ЛУ. 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 [49].

У пациентов с бессимптомным течением заболевания с впервые диагностированным РПЖ и уровнем ПСА < 20 нг/мл вероятность положительного результата КТ или МРТ составляет примерно 1 % [37]. Поэтому использование КТ может быть оправдано у пациентов с очень высоким риском поражения ЛУ, поскольку в этой группе наблюдается высокая специфичность сканирования с положительным результатом (93–96 %). Таким образом, пациентам, у которых метастазы в ЛУ выявлены на КТ, можно не проводить лимфодиссекцию [50].

С целью совершенствования методов диагностики поражения ЛУ проводились исследования эффективности радиоиммуноскинтиграфии и ПЭТ. Изучение данных методов еще не завершено, и в на-

стоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать их использование в обычной клинической практике, особенно учитывая недостаточную достоверность отрицательных результатов [51].

Результаты исследования не оправдывают 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 ¹¹C-холином показала достаточно низкую чувствительность при выявлении поражения ЛУ, хотя и оказалась эффективнее клинических номограмм, так как имела с ними одинаковую чувствительность и более высокую специфичность [53].

«Золотым стандартом» определения стадии N является тазовая лимфодиссекция (ТЛД) открытым или лапароскопическим доступом. Следует отметить, что недавние исследования по расширенной лимфаденэктомии показали: запирательная ямка не всегда является первичной локализацией пораженных ЛУ и, следовательно, ТЛД, ограниченная запирательной ямкой, не позволяет выявить поражения ЛУ примерно в 50 % случаев [54, 55]. При планировании ТЛД следует выбирать расширенную ТЛД, несмотря на ее недостатки: необходимость хирургического опыта, большая продолжительность и, как правило, большее количество осложнений, чем при ограниченной ТЛД. Кроме того, расширенная диссекция не позволяет обнаружить метастазы, расположенные за пределами оперируемой области [56].

Первичное удаление сигнального ЛУ, т. е. ЛУ, который 1-м получает лимфатический отток из опухоли, проводится с целью уменьшения частоты осложнений, связанных с расширенной ТЛД, и представляется наиболее чувствительным методом диагностирования поражения ЛУ [57] (уровень доказательности 3) (см. также разд. 9.7. Показания к проведению и объем расширенной ТЛД).

7.3. Определение стадии M

Поражение осевого скелета обнаружено у 85 % пациентов, умерших от РПЖ [58]. Наличие и распространенность метастазов в кости позволяют точно определить прогноз для отдельных пациентов. Повышенный уровень щелочной фосфатазы, специфической для костной ткани, может в 70 % случаев указывать на наличие метастазов в кости [59]. Кроме того, одновременное измерение уровней щелочной фосфатазы, специфической для костной ткани, и ПСА позволяет повысить клиническую эффективность почти до 98 % [60]. В ходе проспективного исследования при анализе множественной регрессии показано, что степень поражения кости является единственным фактором, влияющим на уровень щелочной фосфатазы, специфической для костной ткани, и ПСА. Однако в отличие от уровня ПСА продемонстрирована статистически значимая корреляция уровня щелочной фосфатазы, специфической для костной ткани, с обширностью поражения костной ткани [61].

При ранней диагностике костных метастазов клиницист обязательно обратит внимание на возможные осложнения, связанные с разрушением костной ткани. Остеосцинтиграфия остается наиболее чувствительным методом диагностики костных метастазов, превосходя по эффективности клинические проявления, R-графию скелета, уровень щелочной фосфатазы, специфической для костной ткани, и простатической кислой фосфатазы [62, 63]. В настоящее время оптимальными радиофармпрепаратами считаются дифосфонаты технеция благодаря высокому коэффициенту соотношения его адсорбции костной и мягкими тканями [64]. Было доказано, что полуколичественная оценка степени поражения, основанная на определяемых на остеосцинтиграмме изменений, коррелирует с выживаемостью [65].

Повышенное накопление ¹⁸F-фторида в костных метастазах отражает повышение регионарного кровотока и изменение структуры костной ткани, что является характерным признаком метастазов.

Исследования показали, что ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторидом – высокочувствительный и специфический метод визуализации при диагностике костных метастазов [66, 67]. Однако эти данные недостаточно подтверждены, в связи с чем нельзя с уверенностью рекомендовать этот метод [68].

Помимо костей РПЖ может метастазировать в любой орган, но чаще всего он поражает отдаленные ЛУ, легкие, печень, головной мозг и кожу. Оптимальными методами обследования представляются клинический осмотр, R-графия 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 предпочтительнее из маркеров ПСА. Было установлено, что уровень ПСА до начала лечения > 100 нг/мл – единственный и важнейший диагностический критерий при метастазировании с 100 % прогностической ценностью [69]. Более того, при его помощи удалось сократить число пациентов с впервые диагностированным РПЖ, которым требовалось проведение остеосцинтиграфии. У пациентов с низкой концентрацией ПСА можно обнаружить костные метастазы только в редких случаях.

Проводились дополнительные исследования корреляции между уровнем ПСА и результатами остеосцинтиграфии у пациентов с впервые диагностированным РПЖ [70–74]. Согласно их результатам применение остеосцинтиграфии для определения стадии поражения представляется излишним для пациентов без клинических проявлений с высоко- или умереннодифференцированным РПЖ при концентрации ПСА < 20 нг/мл. Однако пациентам с низкодифференцированным и местно-распространенным РПЖ необходимо проводить остеосцинтиграфию независимо от уровня ПСА [75, 76].

7.4. Рекомендации по определению стадии РПЖ

Рекомендации		СР
1.	Выявление патологии с помощью ПРИ или повышенный уровень ПСА 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. • Биопсия и другие методы стадирования проводятся только тогда, когда они могут повлиять на тактику лечения	В С
3.	При подозрении на РПЖ, как правило, рекомендуется проведение биопсии под ТРУЗИ-контролем. Рекомендуется выполнять систематическую биопсию не менее чем в 10 точках в латеральных отделах (при увеличенной ПЖ возможно большее количество точек): • при первичной биопсии не рекомендуется забор ткани из переходной зоны из-за низкой частоты обнаружения опухоли; • проведение повторной биопсии целесообразно в случаях с сохраняющимися показаниями (выявление патологии с помощью ПРИ, повышенный уровень ПСА или патоморфологические результаты с подозрением на злокачественную опухоль при первичной биопсии); • общих рекомендаций для проведения последующих (3-й и более) биопсий нет; решение необходимо принимать индивидуально в каждом случае	В С В С
4.	Для эффективного обезболивания биопсии ПЖ 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	С
	Несмотря на высокую специфичность в определении экстракапсулярного прорастания и инвазии в семенные пузырьки, использование ТРУЗИ ограничено его низкой разрешающей способностью и связанной с этим низкой чувствительностью, приводящими к занижению стадии РПЖ. Хотя применение УЗИ в режиме цветного и энергетического доплера позволяет определить васкуляризацию опухоли, точность ТРУЗИ в определении Т стадии РПЖ остается недостаточной. По сравнению с ПРИ, ТРУЗИ и КТ применение МРТ демонстрирует более высокую точность диагностики РПЖ в 1 или 2 долях (Т ₂), экстрапростатического прорастания и инвазии в семенные пузырьки (Т ₃) и в окружающие ткани (Т ₄). Однако публикуемые данные о точности определения стадии Т с помощью МРТ очень неоднородны: от 50 до 92 %. В сомнительных случаях целесообразно дополнительно провести динамическую контрастную МРТ. Сочетание МРТ и МР-спектроскопии также повышает точность и уменьшает несоответствие результатов у различных исследователей при диагностике экстрапростатического прорастания	С
6.	Состояние ЛУ (стадия N) имеет значение, только если планируется радикальное лечение. У пациентов со стадией Т ₂ или меньше, уровнем ПСА < 20 нг/мл и индексом Глисона ≤ 6 вероятность наличия поражения ЛУ не превышает 10 %, поэтому им можно не проводить стадирование поражения ЛУ. С учетом ограниченных возможностей дооперационных методов визуализации при диагностике микрометастазов (< 5 мм) единственным надежным методом стадирования при клинически локализованном РПЖ остается ТЛД	В
	По имеющимся данным, определение состояния ЛУ при РПЖ возможно только с помощью высокочувствительных методов патоморфологического исследования, например при удалении сигнальных ЛУ или ТЛД	С
7.	Костные метастазы (стадия М) наиболее эффективно диагностируются при остеосцинтиграфии. Это исследование можно не проводить пациентам без клинических проявлений с уровнем ПСА < 20 нг/мл при высоко- или умереннодифференцированном РПЖ	В
	В сомнительных случаях целесообразно использовать ПЭТ/КТ с ¹¹ С-холином, ¹⁸ F-фторидом	С

СР – степень рекомендации

7.5. Литература

- Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. 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>

3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al. 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>
4. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. 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>
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, Smerhovský Z, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184177>
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, et al. 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, et al. 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. Lieboss RH, Pollack A, Lankford SP, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18751745>
29. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495178>
30. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. 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, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424250>
32. Mullerad M, Hricak H, Wang L, et al. 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, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MRI findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166321>
34. Hricak H, Wang L, Wei DC, et al. 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. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090712>
36. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of organ confined prostate cancer: incremental value of MRI and MRI spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597–603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344335>
37. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, et al. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18210320>
38. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10551229>
39. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734935>

40. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, et al. 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>
41. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. 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>
42. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, et al. 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>
43. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. 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>
44. Haese A, Epstein JI, Huland H, et al. 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>
45. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325358>
46. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. 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>
47. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. 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>
48. Heesakkers RA, Fütterer JJ, Hövels AM, et al. 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>
49. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, et al. 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>
50. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, et al. 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>
51. Salminen E, Hogg A, Binns D, et al. 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>
52. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. 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>
53. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, et al. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node 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>
54. 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>
55. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. 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>
56. Weckermann D, Dorn R, Holl G, et al. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1549–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996201>

57. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. 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>
58. 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>
59. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. 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>
60. Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. 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>
61. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, et al. 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>
62. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, et al. 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>
63. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, et al. 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>
64. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, et al. 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>
65. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, et al. 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>
66. E ven-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with highrisk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and 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>
67. 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>
68. 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>
69. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al. 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>
70. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, et al. 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>
71. 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>
72. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, et al. 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>
73. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, et al. 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>
74. Wolff JM, Bares R, Jung PK, et al. 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>

75. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, et al. 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>
76. 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 / АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

8.1. Введение

Выбор метода лечения РПЖ, даже при клинически локализованной опухоли, намного усложнился в связи с тем, что разные методы имеют равные онкологические результаты, но достоверно различаются по своим осложнениям.

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

- Пациентам с клинически локализованным РПЖ или группы промежуточного риска проводить совместные консультации уролога и радиолога, рассматривая такие методы лечения, как нервосберегающая РПЭ, перманентная низкодозная брахитерапия, наружная лучевая терапия (ДЛТ) и активное наблюдение.
- В отношении пациентов с РПЖ группы высокого риска обсудить возможность неoadъювантного и адъювантного лечения на заседании междисциплинарной коллегии по онкологии до начала лечения, чтобы выбрать наиболее целесообразный метод с учетом всех патоморфологических, функциональных и индивидуальных факторов данного пациента.
- 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 показано результатами нескольких исследований аутопсийного материала от людей, умерших по разным причинам, хотя патоморфологически РПЖ выявляется 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 частота локализованного высокодифференцированного РПЖ небольшого размера, в основном за счет ПСА-скрининга и проведения мультифокальной биопсии ПЖ. 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: выжидательную тактику и активное наблюдение.

8.1.1.1. Выжидательная тактика

Этот термин, используемый наряду с терминами «отсроченное лечение» и «симптоматическое лечение», появился до внедрения ПСА-скрининга (до 1990 г.) и подразумевает консервативное лечение РПЖ до развития местного или системного прогрессирования, после чего назначается паллиативное лечение с применением ТУР ПЖ или других операций для снятия обструкции мочевых путей, а также гормональная терапия (ГТ) или ДЛТ для паллиации метастатических очагов.

8.1.1.2. Активное наблюдение

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 проводить лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых пороговыми значениями таких параметров, как короткое время удвоения ПСА и ухудшение патоморфологических результатов при повторной биопсии. В данном случае тактика лечения направлена на излечение пациента.

8.2. Отсроченное лечение локализованного РПЖ (стадии T₁-T₂, N_x-N₀, M₀)

8.2.1. Выжидательная тактика

Концепция выжидательной тактики продиктована тем, что РПЖ, как правило, медленно прогрессирует и диагностируется у пожилых мужчин с высоким риском смерти от сопутствующих заболеваний [5]. Ее 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 по отсроченному лечению пациентов с предположительно локализованным РПЖ [6–10]. Большинство из них показали схожие результаты, поскольку в них оценивались примерно одинаковые группы, но с использованием несколько различной методологии.

Исследования по выжидательной тактике, как правило, проводятся в группах пациентов, у которых не всегда определен уровень ПСА и часто пальпируется опухоль, классифицируемая как группа промежуточного риска в соответствии с системой D'Amico и соавт. [11]. В рамках этих исследований проводилось наблюдение пациентов длительностью до 25 лет, при этом основные цели включали общую и канцер-специфическую выживаемость.

В нескольких исследованиях по выжидательной тактике наблюдались сходные показатели 10-летней общей выживаемости (82–87 %) [6, 12–17]. В 3 исследованиях с периодом наблюдения свыше 15 лет общая выживаемость составила 80, 79 и 58 % соответственно [14, 16, 17]. В 2 из них 20-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 57 и 32 % соответственно [14, 16].

Chodak и соавт. представили объединенный анализ исходных данных по 828 пациентам в группе выжидательной тактики [6]. Публикация основана на данных пациентов, включенных в 6 нерандомизированных исследований [10, 18–23].

Результаты отражают 5- и 10-летнюю канцер-специфическую выживаемость и выживаемость, свободную от метастазов [6] (уровень доказательности 2b).

Важным фактором представляется степень злокачественности опухоли; так, при III степени злокачественности наблюдается очень низкая выживаемость. При I и II степени злокачественности отмечаются хорошие показатели 10-летней канцер-специфической выживаемости (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 – ДИ), выживших через 5 и 10 лет

Степень	Процент пациентов (95 % ДИ)	
	через 5 лет	через 10 лет
Канцер-специфическая 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, свободная от метастазов		
Степень I	93 (90–95)	81 (75–86)
Степень II	84 (79–89)	58 (49–66)
Степень III	51 (36–64)	26 (13–41)

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

В публикации Chodak и соавт. также отдельно рассматривается группа пациентов со стадией T1a [6], при которой 10-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 96 и 94 % соответственно для I и II степени злокачественности. Выживаемость, свободная от метастазов, составила 92 % среди пациентов с РПЖ I степени, но 78 % – с РПЖ II степени злокачественности, что свидетельствует о повышенном риске прогрессирования у пациентов с умереннодифференцированными опухолями. Это различие в скорости прогрессирования согласуется с данными о стадии T1a, полученными в ходе других исследований [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 ПЖ, особенно у молодых мужчин с благоприятными показателями ожидаемой продолжительности жизни [26].

Влияние степени злокачественности на показатели прогрессирования опухоли и смерти 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 канцер-специфической смерти при индексе Глисона 7–10, средний – при индексе 6 и низкий – при индексе 2–5 (табл. 10) [28, 29] (уровень доказательности 3).

В этой работе также отмечается, что при индексе Глисона 6–10 риск летального исхода непрерывно увеличивается в течение 15 лет последующего наблюдения после консервативного лечения. Кривые канцер-специфической выживаемости для данной группы пациентов были представлены в недавно опубликованной дискуссионной статье, посвященной различным методам оценки результатов лечения локализованного РПЖ [28].

Таблица 10. 15-летний риск смерти от РПЖ пациентов в возрасте 55–74 года в зависимости от индекса Глисона, определенного при биопсии

Индекс Глисона	Риск смерти от рака*, %	Канцер-специфическая смертность**, %
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 истинный риск в исследуемой популяции (с учетом фактической смертности по другим причинам).

**Канцер-специфическая смертность компенсирует различия в смертности по другим причинам и указывает исход в случае, если пациент прожил 15 лет.

Длительное наблюдение пациентов, рандомизированных в группы выжидательного наблюдения или РПЭ, проводилось в рамках 3 рандомизированных клинических исследований: 1-е – до внедрения ПСА-скрининга [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 этого исследования недостаточно для сравнения эффективности разных методов лечения [31]. В 1989–1999 гг. в ходе исследования, проведенного скандинавской группой Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4), пациенты с клинической стадией T₁–T₂ были рандомизированы в группы выжидательной тактики (n = 348) и РПЭ (n = 347) (табл. 11) [30]. Это исследование началось после внедрения в клиническую практику ПСА-скрининга, однако РПЖ только у 5 % пациентов был диагностирован при скрининге. При медиане последующего наблюдения 10,8 года отмечалось достоверное снижение канцер-специфической, общей смертности, риска метастазирования и местного прогрессирования у пациентов в группе РПЭ по сравнению с группой наблюдения (уровень доказательности 1b).

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

Параметр	Группа РПЭ (n = 347) % (n)	Группа выжидательной тактики (n = 348) % (n)	ОР (95 % ДИ)	p
• Канцер-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
• Метастатическая прогрессия	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. При периоде наблюдения 12 лет между группами РПЭ и ВП было показано различие показателей канцер-специфической смертности на 5,4 % и развития метастазов на 6,7 % в пользу группы 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]

Параметр	Группа РПЭ (n = 347), % (n)	ВП (n = 348) % (n)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
• Канцер-специфическая 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], в котором сравнивают РПЭ и выжидательную тактику у 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 определена клиническая стадия T1c. Согласно ранее разработанным критериям риска, включающим уровень ПСА, индекс Глисона и стадию опухоли, примерно 43 % пациентов отнесены к группе низкого риска, 36 % – группе промежуточного риска, а 20 % – группе высокого риска. Планируемый период наблюдения составляет 15 лет, а основной целью 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

<ul style="list-style-type: none"> • В настоящее время клиническая стадия T₁ выявляется в 40–50 % новых случаев РПЖ [33]. Растет частота диагностирования локализованного высокодифференцированного РПЖ небольшого размера, в основном за счет ПСА-скрининга и проведения мультифокальной биопсии ПЖ
<ul style="list-style-type: none"> • В исследовании SPCG-4 показано достоверное преимущество РПЭ перед выжидательной тактикой, хотя только у 5 % участников РПЖ был диагностирован при ПСА-скрининге
<ul style="list-style-type: none"> • За последние 20 лет наблюдается тенденция к увеличению индекса Глисона [34], даже при исследовании микроскопических очагов РПЖ. Некоторые опухоли, которые ранее имели индекс Глисона 6 (3+3), сегодня могут иметь индекс 7 (3+4) и выше
<ul style="list-style-type: none"> • Латентный период от выявления при ПСА-скрининге до клинических проявлений составляет примерно 10 лет [35, 36]. Таким образом, канцер-специфическая смертность от не выявленного при скрининге РПЖ при отсутствии лечения у пациентов с индексом 6 по современной шкале Глисона, возможно, не превышает 10 % в течение 20 лет наблюдения [37]

Представляется, что во многих случаях очаг высокодифференцированного небольшого размера не увеличивается и радикальное лечение может оказаться избыточным, с такими отрицательными последствиями, как снижение качества жизни и социально-экономические затраты.

8.2.2. Активное наблюдение

Активное наблюдение было предложено с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ группы низкого риска прогрессирования, без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике. В настоящее время получены только данные незавершенных рандомизированных клинических исследований по активному наблюдению с периодом наблюдения < 10 лет.

В 2006 г. в США началось многоцентровое сравнительное клиническое исследование по активному наблюдению и раннему лечению. Его результаты ожидаются в 2025 г.

Данные о проспективном протоколе по активному наблюдению впервые были опубликованы Choо, Klotz и соавт. [38, 39]. В исследовании принимал участие 331 пациент с клиническими стадиями T1c и T2a, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл и индексом Глисона ≤ 6 (ПСА ≤ 15 нг/мл и индекс Глисона ≤ 7 (3 + 4) у пациентов старше 70 лет). По достижении 8-летней медианы наблюдения общая выживаемость составила 85 %, тогда как канцер-специфическая выживаемость и выживаемость, свободная от метастазов, были на уровне 99 %. Медиана времени удвоения ПСА составила 7 лет, в 42 % случаев > 10 лет, а в 22 % < 3 лет. В последующем 33 % пациентам было выполнено радикальное лечение: 20 % – в связи со временем удвоения ПСА < 3 лет; 5 % – в связи с увеличением индекса Глисона при повторной биопсии и 10 % – по желанию пациента.

По результатам исследования, проведенного Soloway и соавт., с 4-летней медианой наблюдения, в котором принимали участие 157 пациентов, не было 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 активного наблюдения при клинически локализованном РПЖ (табл. 13). Всеми этими исследованиями подтверждено, что у отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ группы низкого риска наблюдаются очень медленное прогрессирование и низкая смертность от рака, и только ограниченному числу пациентов требуется отсроченное радикальное лечение. Однако для получения достоверных результатов необходимо продлить период наблюдения еще на 5–7 лет.

Таблица 13. Клинические исследования по активному наблюдению при локализованном РПЖ

Автор	Число пациентов	Наблюдение, лет	Общая выживаемость, %	Канцер-специфическая выживаемость, %	Прогрессия / переход к отсроченному лечению, %	Критерии включения
Klotz (2009) [42]	453	6,8 (1–13)	78,6	97,2	30	ПСА ≤ 10, индекс Глисона ≤ 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, индекс Глисона ≤ 6, ≤ 2 положительных столбиков при биопсии
Soloway (2008) [40]	99	4 (1–14,9)	Нет данных	100	9	< 80 лет, индекс Глисона ≤ 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, индекс Глисона ≤ 6, отсутствие паттерна по шкале Глисона 4 во всех столбиках, < 33 % положительных столбиков, сT1–2а
Berglund (2008) [45]	104	3 (1–6)	Нет данных	100	27	ПСА < 10, сT1–2а, индекс Глисона ≤ 3, ≤ 3 положительных столбиков, < 50 % опухоли в биоптате
Al Otaibi (2008) [46]	186	6,4 (2,5–14)	Нет данных	100	36	≤ сT1–2а, ≤ 2 положительных столбиков, ≤ 50 % опухоли в биоптате, отсутствие паттерна по шкале Глисона 4 во всех столбиках
Kakehi (2008) [47]	134	4,5	2,5	100	17,7	сT1cN0M0, 50–80 лет, уровень ПСА ≤ 20 нг/мл, ≤ 2 положительных из 6–12 столбиков, индекс Глисона ≤ 6, ≤ 50 % опухоли в биоптате

В различных исследованиях были определены следующие критерии для включения участников:

- клинически локализованный РПЖ (T1–T2);
- индекс Глисона ≤ 7;
- уровень ПСА < 15–20 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 индекса Глисона 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 большой ожидаемой продолжительностью жизни.

На сегодняшний день недостаточно данных литературы относительно уровня ПСА и его динамики. В недавно опубликованной обзорной статье отмечено, что в группе пациентов с уровнем ПСА < 3 нг/мл в течение первых 10 лет не зарегистрировано летальных исходов от РПЖ и что динамика ПСА относительно недостоверный показатель риска прогресса опухоли [48].

Указанные выше данные свидетельствуют о высоком риске прогресса 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 отсутствии радикального лечения [49, 50]. В исследовании, проведенном Johansson, с длительным периодом наблюдения показан аналогичный результат: более высокий риск смерти от РПЖ отмечается у пациентов, проживших более 15 лет после диагностирования высоко- или умереннодифференцированного РПЖ [52] (уровень доказательности 3).

У пациентов, которые выбирают отсроченное лечение, риск прогрессирования опухоли до начала ГТ незначителен, хотя через 15 лет наблюдения показатель канцер-специфической выживаемости в группе отсроченного лечения оказался меньше, чем в группе ранней ГТ при предположительно локализованном РПЖ (уровень ПСА не использовали для стадирования) [53]. В отличие от данных Lundgren и соавт. [53] отчет по программе Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group указывает на более высокую смертность среди пациентов с локализованным РПЖ, которым проводилась терапия бикалутамидом 150 мг, по сравнению с группой плацебо [54].

Таким образом, представляется, что ГТ следует начинать только при появлении явных признаков прогрессирования, однако остается открытым вопрос об эффективности ее проведения до появления метастазов [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 проводились рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали более агрессивные методы лечения, такие как ДЛТ или РПЭ, с ГТ или без нее. Большинству пациентов, у которых местно-распространенный РПЖ прогрессирует после отсроченного лечения, следует назначать ГТ. Согласно опубликованным результатам нерандомизированных исследований ГТ можно без риска отложить до появления клинических проявлений метастазов, поскольку в группе пациентов, которым проводилась ранняя орхидэктомия, не наблюдалось повышения выживаемости по сравнению с группой отсроченного лечения [56, 57].

В ходе недавнего проспективного рандомизированного клинического исследования III фазы (EORTC 30981) 985 пациентов с РПЖ стадии T0–4N0–2M0 были рандомизированы в группу ранней ГТ и в группу, в которой ГТ проводилась только при появлении клинических симптомов или серьезных осложнений [58, 59]. По достижении медианы наблюдения 7,8 года относительный риск (ОР) при сравнении показателей выживаемости составил 1,25 (ДИ 95 % 1,05–1,48; критерий отсутствия превосходства $p > 0,1$) в пользу группы ранней ГТ, предположительно из-за более низкой смертности от причин, не связанных с РПЖ ($p = 0,06$).

Время от рандомизации до прогрессирования гормонорефрактерного (ГР) РПЖ существенно не отличалось, показатели канцер-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 ранняя ГТ приводит к небольшому, но статистически значимому повышению общей выживаемости, но не оказывает достоверного влияния на канцер-специфическую смертность или выживаемость, свободную от симптомов. 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. При уровне ПСА от 8 до 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 раннюю ГТ до биохимического рецидива существенно коррелировал с исходным уровнем ПСА, что дает основание предполагать, что он отражает степень агрессивности опухоли.

Однако сравнение раннего и отсроченного лечения в ходе крупного рандомизированного исследования, проведенного Советом медицинских исследований (Medical Research Council – MRC), показало преимущество в выживаемости при ранней гормональной терапии [60], что согласуется с результатами описанного выше исследования Lundgren и соавт. [53] (уровень доказательности 1b).

Также в сравнительном исследовании бикалутамида (150 мг/сут) с плацебо-контролем показана более высокая выживаемость без признаков прогрессирования (ВПП) у пациентов с местно-

распространенным РПЖ при раннем лечении [54] (уровень доказательности 1b). Для последующего наблюдения в течение 169 мес было отобрано 50 пациентов без клинических проявлений (средний возраст 71 год) с высоко- или умереннодифференцированным РПЖ стадии Т3 М0 [61]. Показатели 5- и 10-летней канцер-специфической выживаемости составили соответственно 90 и 74 %, а вероятность того, что не потребуется проведение ГТ, через 5 и 10 лет составила 40 и 30 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что выжидательная тактика может быть целесообразной для отобранных пациентов с высоко- и умереннодифференцированными опухолями стадии Т3 и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет (уровень доказательности 3).

8.4. Отсроченное лечение метастатического РПЖ (стадия М1)

По этому вопросу сообщений чрезвычайно мало. Данную тактику следует выбирать только для пациентов без клинических проявлений, которые стремятся избежать осложнений терапии (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, компрессия спинного мозга) и даже риск смерти от РПЖ гораздо выше при отсутствии ГТ, которая может облегчать симптомы заболевания [60, 62] (уровень доказательности 1b). Если тактика отсроченного лечения предлагается пациенту с распространенным РПЖ, его необходимо тщательно наблюдать.

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 умереннодифференцированные опухоли. Молодым пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет рекомендуется проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии ПЖ	2a
• Стадия Т1b–Т2b: высоко- и умереннодифференцированные опухоли. Для пациентов без клинических проявлений и с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет	2a
• Критерии для включения в протокол активного наблюдения при минимальном риске прогрессирования опухоли: ПСА ≤ 10 нг/мл, индекс Глисона ≤ 6, ≤ 2 положительных столбиков, ≤ 50 % опухоли в биоптате, стадия сТ1с–2a	

8.5.2. Возможные варианты лечения

При предположительно локализованном РПЖ (Nx–N0, M0)	
• Хорошо информированные пациенты с РПЖ стадии Т1b–Т2b с высокодифференцированным РПЖ (или с индексом Глисона 2–4) и с ожидаемой продолжительностью жизни 10–15 лет	
• Все пациенты, желающие избежать осложнений активного лечения	
• Хорошо информированные пациенты с высоким уровнем ПСА, без клинических проявлений с неблагоприятным прогнозом	3
При местно-распространенном РПЖ (стадии Т3–Т4)	
• Пациенты без клинических проявлений с высоко- и умереннодифференцированным РПЖ и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни	3
• ПСА < 50 нг/мл и время удвоения ПСА > 12 мес	1
При метастатическом РПЖ (M1):	
• В редких случаях, при бессимптомном течении и возможности тщательного наблюдения	4

УД – уровень доказательности.

8.6. 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 DF, et al. 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, et al. 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, et al; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies—experience at the Charit 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. E Igamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. [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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Long-term 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, 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(3):956–62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
78. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. 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/16632187>
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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. A us G, Nordenskjöld K, Robinson D, et al. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):627–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
85. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant 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, et al; 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, et al. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *JUrol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1817–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523727>
96. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. 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, et al. 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, et al, 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, et al. 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, et al. 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, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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>

9. ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

9.1. Введение

Хирургическое лечение РПЖ заключается в РПЭ, при которой ПЖ от уретры до мочевого пузыря удаляется единым блоком с семенными пузырьками и парапростатической клетчаткой в объеме, достаточном для получения отрицательного хирургического края. Часто эта операция сопровождается двусторонней ТЛД. У мужчин с локализованным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет цель выполнения РПЭ независимо от доступа – удаление опухоли с сохранением механизма удержания мочи и, если это возможно, эректильной функции [1]. Для РПЭ не существует возрастных ограничений, и пациенту не следует отказываться в операции, основываясь только на его возрасте [2]. Скорее, большее число сопутствующих заболеваний сильно повышает риск смерти от причин, не связанных с РПЖ [3, 4]. Невозможно переоценить значение установления ожидаемой продолжительности жизни при консультировании пациента по поводу операции.

РПЭ была впервые выполнена в начале 20 в. Young [5] через промежностный доступ, а первыми, кто выполнил ее через позадилонный доступ, были Memmelaar и Millin [6]. В 1982 г. Walsh и Donker описали анатомию дорзального венозного комплекса и НСП. Это привело к достоверному снижению интраоперационной кровопотери и улучшению показателей удержания мочи и эректильной функции [7]. В настоящее время РПЭ – это единственный метод лечения локализованного РПЖ, который дает преимущество в канцер-специфической выживаемости по сравнению с выжидательной тактикой, что было показано в проспективном, рандомизированном исследовании [8]. Хирургический опыт позволяет снизить частоту осложнений РПЭ и улучшить показатели излечения от рака [9–12].

Полное хирургическое удаление – это оптимальный метод лечения локализованного РПЖ у правильно подобранных пациентов. При выполнении опытным хирургом качество жизни пациента после операции остается достаточно хорошим. Более низкие показатели положительного хирургического края у хирургов, выполняющих большое количество операций, свидетельствуют о том, что опыт и тщательное отношение к хирургическим деталям с учетом характеристик оперируемой опухоли позволяет снизить частоту положительного хирургического края и улучшить результаты лечения рака [13]. Позадилонная и промежностная РПЭ выполняются через открытый доступ, тогда как недавно были разработаны минимально инвазивные методы – лапароскопическая и роботическая РПЭ. РПЭ чаще выполняют через позадилонный доступ, чем через промежностный, так как он позволяет одновременно произвести оценку состояния тазовых ЛУ. Предполагалось, что промежностная РПЭ может давать более высокую частоту положительного хирургического края, чем позадилонная [14], однако эти данные не нашли подтверждения [15]. За прошедшее десятилетие в нескольких Европейских центрах был приобретен значительный опыт выполнения ЛРПЭ [16–19]. Позднее была разработана техника РРПЭ. В недавнем глубоком систематическом обзоре литературы сравнивали результаты РРПЭ и ЛРПЭ/РПЭ. Авторы пришли к заключению, что при ЛРПЭ и РРПЭ достоверно более низкий объем кровопотери и частота переливаний крови, но имеющихся данных не достаточно для определения наиболее эффективной методики в отношении функциональных результатов и показателей выживаемости [20]. Было предположено, что в течение 6 месяцев после ЛРПЭ и РРПЭ намного чаще требуется проведение спасительной терапии (ДЛТ или ГТ), чем после РПЭ [21].

В более позднем исследовании [22] было показано, что у пациентов, которым проводили ЛРПЭ или РРПЭ по сравнению с теми, которым проводили РПЭ:

- более короткий срок госпитализации;
- меньшее число осложнений со стороны дыхательной и других систем, а также стриктур;
- одинаковая необходимость в использовании после операции адьювантной терапии;
- большее число осложнений со стороны мочеполовой системы, выше частота недержания мочи и эректильной дисфункции.

Очевидно, что, хотя РПЭ вытесняет РПЖ как «золотой стандарт» лечения клинически локализованного РПЖ в США и некоторых странах Европы, по-прежнему не доказано, какой из методов дает более высокие онкологические и функциональные результаты и более эффективен финансово. Для определения этого крайне необходимо проводить проспективные исследования.

9.2. Локализованный РПЖ низкого риска: стадия cT₁-T_{2a}, индекс Глисона 2–6 и уровень ПСА < 10 нг/мл

Необходимо информировать пациентов с локализованным РПЖ низкого риска о результатах рандомизированного исследования, в котором сравнивали позадилонную РПЭ и выжидательную тактику. В нем было показано, что у мужчин моложе 65 лет РПЭ снижает канцер-специфическую смертность и риск развития метастазов в первые 10 лет после операции, с небольшим дальнейшим преимуществом в выживаемости или без него [8].

9.2.1. РПЖ стадии T_{1a}–T_{1b}

Стадия опухоли T_{1a} определяется как случайно выявленный при гистологическом исследовании рак, который занимает 5 % или менее от объема резецированной ткани (при ТУР ПЖ или открытой простатэктомии). Стадия T_{1b} устанавливается, если рак занимает > 5 % ткани. В опубликованной литературе показано, что при последующем выполнении РПЭ в 4–21 % случаев при патоморфологическом исследовании выставляется стадия pT₀, а в 47–85 % – рак, ограниченный пределами органа [23].

В исследовании, проведенном в Швеции по материалам реестра и включавшем 23 288 мужчин с инцидентальным РПЖ, диагностированным после ТУР или открытой простатэктомии преимущественно до появления анализа на уровень ПСА, было показано, что 10-летняя канцер-специфическая смертность составляет 26,6 %. Не было представлено данных по уровню ПСА или индексу Глисона, а также по числу пациентов со стадией опухоли cT_{1a} или cT_{1b} [24]. В других, более поздних, исследованиях показано, что, хотя риск прогрессирования опухоли стадии T_{1a} в течение 5 лет составляет всего 5 %, около 50 % этих опухолей могут прогрессировать в течение 10–13 лет [25]. Таким образом, авторы пришли к заключению, что у молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 15 лет и более существует значительный риск прогрессирования заболевания. В противоположность этому, ожидается, что у большинства пациентов со стадией рака T_{1b} прогрессия рака возникнет через 5 лет, поэтому для них зачастую оправдана агрессивная тактика лечения [25]. При ожидаемой продолжительности жизни 10 лет и более таким пациентам предлагают выполнение РПЭ.

Однако оставалось неясным, применимы ли эти данные после появления анализа ПСА. В недавнем анализе РПЖ стадии T_{1a/b} было показано:

- Единственным значимым прогностическим фактором наличия резидуальной опухоли при РПЭ был уровень ПСА, определенный до и после операции по поводу ДГПЖ, а также индекс Глисона при операции по поводу ДГПЖ.
- Единственными независимыми прогностическими факторами биохимического рецидива после РПЭ был уровень ПСА и индекс Глисона, определенные после операции по поводу ДГПЖ.
- Клиническая стадия (cT_{1a} или cT_{1b}) теряет свою значимость в прогнозировании вышеприведенных результатов.

Была предложена прогностическая модель, которая включает уровень ПСА до и после операции и индекс Глисона при операции по поводу ДГПЖ. Прогностическая точность этой модели для определения наличия резидуальной опухоли составляет 83,2 %, для установления биохимического рецидива – 87,5 %, однако необходимо провести внешнюю проверку, прежде чем ее можно будет использовать в повседневной практике [26].

Для выявления резидуального рака или сопутствующего рака периферической зоны, а также для более точного определения степени злокачественности опухоли может быть эффективным проведение систематических биопсий резидуальной ткани ПЖ. Выполнение РПЭ после ТУРП может быть крайне затруднено, если практически не остается никакой ткани ПЖ [27].

9.2.2. РПЖ стадии T_{1c} и T_{2a}

Опухоли, которые не определяются клинически, но выявляются на игольчатой биопсии, выполняемой в связи с повышенным уровнем ПСА (cT_{1c}), становятся наиболее часто встречающимся видом РПЖ. Трудно дифференцировать у индивидуального пациента клинически незначимый и потенциально летальный РПЖ. Тем не менее, в большинстве публикаций подчеркивается, что опухоли стадии cT_{1c} в большинстве своем клинически значимые, и их нельзя не лечить, так как в 30 % случаев при патоморфологическом исследовании после РПЭ диагностируется местно-распространенный РПЖ [28]. Процент незначимых опухолей варьирует от 11 до 16 % [29, 30]. Увеличение числа столбиков может повышать выявление большого числа незначимых раков. Однако в недавнем исследовании было показано, что повышение числа биопсийных точек до 12 не приводит к выявлению большего числа незначимых опухолей

[31]. Основная проблема – как распознать те опухоли, которые не требуют выполнения РПЭ. Для прогнозирования незначимого рака могут быть полезными данные биопсии и отношение свободного к общему ПСА [32]. Для более тщательного отбора пациентов, которым требуется хирургическое лечение, можно также использовать таблицы Партина, так как они позволяют определить стадию, получаемую при патоморфологическом исследовании после операции [33]. Другие авторы предлагают также использовать дополнительную информацию, получаемую при биопсии, например количество точек для биопсии и процент поражения столбиков [34]. Если рак выявлен только в 1 или нескольких биоптатах и процент инвазии 1 столбика незначителен, выше вероятность того, что РПЖ клинически незначим, особенно при низком индексе Глисона [35]. Возможно, что целесообразно наблюдать пациентов, у которых рак, наиболее вероятно, незначимый.

Однако, как правило, РПЭ показана пациентам с опухолями стадии T1c, и при этом необходимо помнить, что у большинства из них будет выявлен значимый рак. РПЭ необходимо предлагать и пациентам со стадией T2a и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, так как в 35–55 % случаев наблюдается прогрессия рака при отсутствии лечения. Если при РПЖ низкой степени злокачественности и стадии T2 рассматривается активное наблюдение, следует помнить, что предоперационная оценка степени злокачественности опухоли на игольчатой биопсии часто недостоверна [36].

Пациентам с локализованным РПЖ низкого риска нет необходимости выполнять расширенную ТЛД, так как вероятность выявления пораженных опухолью ЛУ не превышает 7 % [37].

9.3. Локализованный РПЖ промежуточного риска: стадия cT2b–T2c, или индекс Глисона 7, или уровень ПСА 10–20 нг/мл

Необходимо информировать пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска о результатах рандомизированного исследования, в котором сравнивали позадилодную РПЭ и выжидательную тактику. В нем было показано, что у мужчин моложе 65 лет РПЭ снижает канцер-специфическую смертность и риск развития метастазов в первые 10 лет после операции, с небольшим дальнейшим преимуществом в выживаемости или без него [8].

РПЭ – это 1 из рекомендованных стандартных методов лечения РПЖ промежуточного риска при ожидаемой продолжительности жизни пациента более 10 лет [39, 40]. Некоторым пациентам с локализованным раком промежуточного риска предлагается выжидательная тактика [41]. Однако если опухоль пальпируется или визуализируется, но клинически остается в пределах ПЖ, у большинства пациентов при длительном наблюдении рак будет прогрессировать. Среднее время до прогрессирования рака стадии T2 при отсутствии лечения составляет 6–10 лет. Рак стадии T2b также ограничен пределами ПЖ, но он поражает более половины 1 доли или обе доли, и более чем у 70 % пациентов наблюдается его прогрессия в течение 5 лет [42]. Эти данные подтверждены в крупном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали РПЭ и выжидательную тактику, и в котором у большинства пациентов с раком стадии T2 выполнение РПЭ давало преимущество в канцер-специфической выживаемости [8].

Пациентам с локализованным РПЖ промежуточного риска необходимо выполнять расширенную ТЛД, если установленный риск поражения опухолью ЛУ превышает 7 % [37]. Во всех остальных случаях ее можно не проводить, при этом учитывая низкий риск пропуска пораженных ЛУ. В настоящее время не рекомендуется выполнять ограниченную ТЛД, так как она не позволяет выявить не менее половины пораженных ЛУ.

9.3.1. Онкологические результаты РПЭ при РПЖ низкого и промежуточного риска

Результаты, полученные в ряде исследований по РПЭ, показаны в таблице 14.

Таблица 14. Онкологические результаты РПЭ при злокачественной опухоли, ограниченной пределами органа

Публикация	Число пациентов	Год проведения РПЭ	Медиана наблюдения, мес	10-летняя выживаемость, свободная от биохимического рецидива (ед. изм?)	10-летняя канцер-специфическая выживаемость
• Isbarn et al. (2009) [43]	436	1992–97	122	60	94

• Roehl et al. (2004) [44]	3 478	1983–2003	65	68	97
• Han et al. (2001) [45]	2 404	1982–99	75	74	96
• Hull et al. (2002) [46]	1000	1983–98	53	75	98
• Porter et al. (2006) [47]	752	1954–94	137	71	96

Недавно была впервые опубликована номограмма, прошедшая внешнюю проверку, для прогнозирования канцер-специфической смертности после РПЭ у пациентов, которым операцию выполняли после появления анализа ПСА. На основании этой номограммы было спрогнозировано, что пациенты с РПЖ имеют низкую 15-летнюю смертность после выполнения РПЭ, несмотря на наличие неблагоприятных клинических характеристик. Эту номограмму можно использовать для консультирования пациентов и для разработки дизайна клинических исследований [48].

9.4. Локализованный РПЖ высокого риска: стадия сТ3а, или индекс Глисона 8–10, или уровень ПСА > 20 нг/мл

Широкое распространение анализа ПСА привело к значительному изменению стадии и степени злокачественности выявляемых РПЖ, и у 90 % мужчин в настоящее время устанавливается диагноз клинически локализованного рака [49]. Несмотря на тенденцию к выявлению рака более низкого риска, 20–35 % пациентов с впервые диагностированным РПЖ по-прежнему классифицируются в группу высокого риска, на основании либо уровня ПСА > 20 нг/мл, индекса Глисона > 8, либо местно-распространенной опухоли, определенной клинически [50]. Пациенты с РПЖ высокого риска имеют повышенный риск развития биохимического рецидива, необходимости проведения адъювантной терапии, прогрессирования до метастазов и смерти от РПЖ. Однако не все пациенты группы высокого риска имеют одинаковый плохой прогноз после РПЭ [51].

Не достигнуто консенсуса по оптимальному лечению пациентов с РПЖ высокого риска. Решение о выборе РПЭ как местного лечения следует принимать с учетом доступных данных клинических исследований.

9.4.1. Местно-распространенный РПЖ: стадия сТ3а

Стадия РПЖ Т3а устанавливается при прорастании капсулы ПЖ. В прошлом, местно-распространенный РПЖ наблюдались примерно в 40 % случаев всех клинически выявленных опухолей. Сегодня эта цифра снизилась, однако тактика лечения остается противоречивой. Хирургическое лечение РПЖ стадии Т3 обычно не рекомендуется [52], преимущественно из-за того, что у пациентов повышен риск положительного хирургического края, поражения ЛУ и/или отдаленного рецидива [53, 54]. В нескольких рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали лучевую терапию в сочетании с ГТ с 1 лучевой терапией, было показано явное преимущество комбинированной терапии, но ни в одном исследовании еще не было подтверждено ее преимущество над РПЭ [55]. Другая проблема в большинстве публикаций по лечению РПЖ клинической стадии Т3 – смешивание результатов из-за дополнительного использования адъювантной лучевой терапии или ранней или отсроченной ГТ. В последние годы вновь появился интерес к хирургическому лечению местно-распространенного РПЖ и было опубликовано несколько ретроспективных серий. Хотя вопрос о роли РПЭ в лечении местно-распространенного РПЖ остается противоречивым, появляется все больше данных в поддержку хирургического лечения [56–61].

Относительно часто, примерно в 13–27 % случаев, стадия РПЖ при диагностике ошибочно завышается до сТ3. Пациенты с РПЖ стадии рТ2 и пациенты со стадией рТ3 с отрицательным хирургическим краем имеют одинаково хорошие показатели ВСБР и выживаемости, свободной от клинического прогрессирования [60, 61]. Примерно у 33,5–66 % пациентов выявляется положительный хирургический край, а у 7,9–49 % – опухолевое поражение ЛУ [62]. Таким образом, 56–78 % пациентам, которым первоначально выполнили РПЭ, в последующем потребуется проведение адъювантной или спасительной лучевой терапии или ГТ [60, 61]. Однако в литературе показаны высокие показатели 5-, 10- и 15-летней общей и канцер-специфической выживаемости (табл. 15). Эти данные превосходят результаты лучевой терапии и не уступают данным по комбинированию лучевой терапии с адъювантной ГТ [55]. Остается актуальной проблема отбора пациентов на операцию. Для прогнозирования патоморфологической стадии опухоли могут применяться номограммы, в которые входят уровень ПСА, стадия и индекс Глисона [33, 62]. В дополнение, визуализация ЛУ на КТ или МРТ и семенных пузырьков на МРТ, или направленная пункционная биопсия ЛУ либо

семенных пузырьков могут помочь отобрать пациентов с неблагоприятным прогнозом после операции [63]. Выполнение РПЭ при клинической стадии рака Т3 требует достаточного хирургического опыта,

Пациентам с РПЖ высокого риска во всех случаях необходимо выполнять расширенную ТЛД, так как установленный риск поражения опухолью ЛУ составляет 15–40 % [37]. В настоящее время не рекомендуется выполнять ограниченную ТЛД, так как она не позволяет выявить не менее половины пораженных ЛУ.

9.5. Локализованный РПЖ очень высокого риска: стадия cT3b–T4N0 или любая стадия T, N1

9.5.1. Стадия cT3b–T4 N0

Пациенты с РПЖ очень высокого риска при отсутствии лечения обычно имеют значительный риск прогрессирования и смерти от рака. Лечение пациентов данной группы имеет 2 особенности. Во-первых, необходимо местное лечение, а во-вторых, лечение микрометастазов, которые могут присутствовать, но не выявляются до прогрессирования рака. Поэтому оптимальный подход к лечению часто включает несколько методов. Точные комбинации, время проведения лечения и его интенсивность продолжают вызывать большую дискуссию. Недавно проведенное в США исследование показало, что у пациентов с РПЖ стадии cT4 после РПЭ ($n = 72$) более высокая выживаемость, чем у тех, кому проводили ГТ или ЛТ в самостоятельном виде, и она сравнима с таковой у пациентов, которым проводили лучевую терапию в комбинации с ГТ [70].

В другом исследовании сравнивали результаты проведения РПЭ у пациентов с РПЖ очень высокого риска (T3–T4N0–1, N1, M1a) и локализованным РПЖ. В 2 группах не было отмечено достоверных различий в частоте осложнений, кроме переливания крови, длительности операции, лимфоцеле, которые чаще встречались у пациентов с распространенным РПЖ. Семилетняя общая и канцер-специфическая выживаемость составила 76,69 и 90,2 % в группе распространенного рака и 88,4 и 99,3 % в группе рака, ограниченного пределами органа, соответственно [71].

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза или нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ – целесообразный шаг первичного лечения отобранных по строгим показаниям пациентов с опухолями небольшого размера. Прежде чем принимать решение о лечении, необходимо обсудить все методы лечения с многопрофильной командой специалистов (включая уролога, онколога, радиолога и патолога) и пациентом, взвешивая все преимущества и осложнения каждого вида лечения, с учетом индивидуальных особенностей.

9.5.2. Любая стадия T, N1

Показания для выполнения РПЭ при всех вышеописанных стадиях подразумевают отсутствие клинически определяемого поражения ЛУ. Рак с опухолевым поражением ЛУ (стадия N+) в большинстве случаев прогрессирует до системного метастазирования, и у всех пациентов со значительным поражением ЛУ на каком-либо этапе лечение будет неэффективным.

Тем не менее показано, что комбинация РПЭ и ранней ГТ при РПЖ стадии N+ позволяет получить 10-летнюю канцер-специфическую выживаемость 80 % [72, 73]. Большинство урологов неохотно выполняют РПЭ при клинической стадии N+ или отказываются от продолжения операции, если исследование замороженных срезов показывает поражение ЛУ. Однако в недавнем исследовании было показано достоверное улучшение канцер-специфической и общей выживаемости при завершении РПЭ по сравнению с пациентами, у которых РПЭ была отменена из-за обнаружения стадии N+ во время операции. Эти данные показывают, что РПЭ может увеличивать выживаемость, поэтому решение о невыполнении РПЭ при обнаружении стадии N+ не оправдано [74].

Следует отметить, что окончательное патоморфологическое исследование после РПЭ может показать микроскопическую инвазию в ЛУ. Частота прогрессирования РПЖ ниже у пациентов с меньшим количеством пораженных ЛУ, и у пациентов только с микроскопической инвазией [75, 76]. В проспективном рандомизированном исследовании показано, что у пациентов с подтвержденной стадией pN+ после РПЭ ранняя адьювантная ГТ достоверно увеличивает канцер-специфическую и общую выживаемость. Однако это исследование включало большинство пациентов с объемными метастазами в ЛУ и множеством неблагоприятных характеристик опухоли. Пока неясно, следует ли применять раннюю адьювантную ГТ в настоящее время при более частом выявлении микрометастазов в ЛУ, что связано с выполнением более обширной ТЛД. Необходимо взвесить преимущества и осложнения длительной ГТ. Поэтому в отдельных случаях приемлемыми вариантами являются наблюдение уровня ПСА и проведение ГТ при его повышении.

9.6. Краткие рекомендации по РПЭ при локализованном РПЖ высокого риска

- РПЭ – это обоснованный вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ стадии cT3a, с индексом Глисона 8–10 или уровнем ПСА > 20 нг/мл.
- Если выполняется РПЭ, необходимо проводить расширенную ТЛД, так как имеется высокая вероятность поражения ЛУ.
- Необходимо информировать пациентов о возможной необходимости в многопрофильном подходе. В случае неблагоприятных характеристик опухоли (положительный хирургический край, экстракапсулярное прорастание, инвазия в семенные пузырьки) обосновано применение ДЛТ после реабилитации от операции.
 - Недавно, Thompson с соавт. опубликовали результаты исследования, включавшего 431 пациента с РПЖ стадии pT3N0M0, которым выполняли РПЭ. Пациентов рандомизировали в группу адьювантной ДЛТ в дозе 60–64 Гр и группу наблюдения. Выживаемость, свободная от метастазов, и общая выживаемость были достоверно выше в группе ДЛТ [77]. В случае выявления метастазов в ЛУ при окончательном патоморфологическом исследовании можно проводить адьювантную ГТ.
 - Messing и соавт. сравнивали раннюю ГТ и наблюдение у пациентов с метастазами в ЛУ на момент операции. При медиане наблюдения 11,9 года у пациентов, которым проводили раннюю ГТ, общая выживаемость была достоверно выше по сравнению с пациентами в группе наблюдения [73].

9.7. Показания к выполнению и объем расширенной ТЛД

Хотя общепризнано, что расширенная ТЛД дает прогностически важную информацию (число пораженных ЛУ, объем опухоли в ЛУ, перфорация капсулы ЛУ), которую нельзя получить другими, доступными в настоящее время способами, не достигнуто консенсуса о том, когда показана расширенная ТЛД и в каком объеме ее следует выполнять. При принятии таких решений многие врачи полагаются на номограммы, основанные на дооперационных биохимических маркерах и данных биопсии [33].

В соответствии с этими номограммами пациенты с уровнем ПСА < 10 нг/мл и индексом Глисона по биопсии < 7 имеют низкий риск поражения ЛУ, и поэтому проводить расширенную ТЛД нецелесообразно. Однако тот факт, что большинство номограмм основано на ограниченной ТЛД (ЛУ запирающей ямки и по ходу наружной подвздошной вены), возможно, приводит к недооценке частоты поражения ЛУ [37]. Лимфографические исследования показывают, что дренаж от ПЖ происходит не только через ЛУ запирающей ямки и по ходу наружной подвздошной вены, но также и через ЛУ по ходу внутренней подвздошной вены и в пресакральные ЛУ. При расширенной ТЛД удаляются все ЛУ в этих анатомических областях, что позволяет получить большее число ЛУ (в среднем 20) по сравнению с ограниченной ТЛД (в среднем 8–10 ЛУ).

Опубликованы данные о том, что у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл и индексом Глисона ≥ 7 частота опухолевого поражения ЛУ составляет 25 % [78]. В различных статьях указывалось, что 19–35 % пораженных ЛУ локализируются только за пределами зоны, входящей в ограниченную ТЛД [79, 80]. Очевидно, что удаление большего числа ЛУ позволяет провести более точное стадирование. В наиболее крупном исследовании по данной проблеме было показано, что взятое в качестве порога значение ≤ 2 и > 2 пораженных ЛУ является независимым прогностическим фактором канцер-специфической выживаемости [75].

9.7.1. Выводы

Пациентам с локализованным РПЖ низкого риска не следует выполнять расширенную ТЛД, так как риск поражения опухолью ЛУ не превышает 7 % [37]. Ее необходимо выполнять при локализованном РПЖ промежуточного риска, если установленный риск поражения опухолью ЛУ превышает 7 %, а также при РПЖ высокого риска. В такой ситуации установленный риск поражения опухолью ЛУ составляет от 15 до 40 % [37]. В настоящее время не рекомендуется выполнять ограниченную ТЛД, так как она не позволяет выявить не менее половины пораженных ЛУ.

9.7.2. Объем расширенной ТЛД

Расширенная ТЛД включает удаление ЛУ, локализованных по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирающей ямке краниально и каудально от запирающего нерва и медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. В соответствии с исследованиями по картированию лимфатических узлов некоторые авторы рекомендуют расширить границы для включения общих подвздошных ЛУ до перекреста с мочеточником. При таком объеме удаляется 75 % всех анатомических сигнальных ЛУ [81]. Для того чтобы расширенная ТЛД была репрезентативной для патоморфологического исследования, необходимо в среднем удалять 20 ЛУ [82]. Рекомендуется направлять ЛУ из каждой области в отдельных контейнерах, что позволяет патоморфологу получить больше диагностической информации.

9.7.3. *Терапевтическая роль РТЛД*

Помимо стадирования (расширенная) ТЛД может быть курабельной или по крайней мере давать преимущество пациентам с ограниченным поражением ЛУ [83–85]. В некоторых сериях число удаленных ЛУ имело сильную корреляцию со временем до прогрессирования [86]. В 1 популяционном исследовании с 10-летним периодом наблюдения пациентов, которым удаляли не менее 4 ЛУ (с поражением опухолью и без него) или более 10 ЛУ (только у пациентов без поражения опухолью) был показан более низкий 10-летний риск смерти от РПЖ, чем у пациентов, которым ТЛД не проводили [87]. Необходимо подтвердить эти результаты дополнительными исследованиями.

9.7.4. *Травматичность*

Расширенная ТЛД остается хирургической операцией, которая повышает травматичность лечения РПЖ. При сравнении расширенной и ограниченной ТЛД некоторые авторы получили в 3 раза больше осложнений при использовании первого метода [88]. Они включали лимфоцеле, лимфостаз, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Однако в других исследованиях частота осложнений была более приемлемой [89, 90].

9.7.5. *Краткие рекомендации по расширенной ТЛД*

- Расширенная ТЛД может быть целесообразным методом лечения группы пациентов с РПЖ промежуточного риска, если прогнозируемый по номограмме риск поражения лимфатических узлов составляет $> 7\%$, и у всех пациентов с РПЖ высокого риска.
- Расширенная ТЛД повышает точность стадирования и влияет на тактику лечения в отношении адъювантной терапии. Число удаленных ЛУ коррелирует со временем до прогрессирования.
- Необходимо взвешивать травматичность, связанную с операцией, и терапевтическую пользу, и решения нужно принимать в каждом случае индивидуально.

9.8. *Неoadъювантная ГТ и РПЭ*

В целом неoadъювантная или предварительная ГТ определяется как терапия, проводимая до местного радикального лечения (например, операции или ДЛТ). Так как РПЖ – андрогенозависимая опухоль, неoadъювантная ГТ является привлекательной стратегией. Попытки снизить размер ПЖ до РПЭ впервые были описаны Vallett еще в 1944 г. [91]. В недавно проведенном обзоре и метаанализе изучали роль неoadъювантной ГТ и РПЭ [92]. Проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ не дает повышения общей выживаемости или ВПП, но она достоверно снижает частоту положительного хирургического края (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,42–0,56, $p < 0,00001$), прорастание за пределы органа (ОР 1,63; 95 % ДИ 1,37–1,95, $p < 0,0001$) или поражение лимфатических узлов (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,42–0,56, $p < 0,02$). Таким образом, несмотря на улучшение предполагаемых индикаторов – патоморфологических результатов, таких как отрицательный хирургический край, было показано отсутствие улучшения клинически значимых исходов (общей, канцер-специфической выживаемости или ВСБР). Это ставит под сомнение использование этих патоморфологических маркеров как достоверных индикаторов клинически значимых результатов лечения.

Для исследования применения ГТ в неoadъювантном режиме и ее включения в химиотерапию на ранних стадиях РПЖ необходимо провести дополнительные исследования. Также требуется больше информации по оценке этих препаратов в отношении побочных эффектов и качества жизни, так как эти данные отсутствуют в большинстве исследований, представленных в этом обзоре. Необходимо провести дополнительный анализ стоимости для того, чтобы обновить имеющиеся данные. В недавнем обзоре базы данных Кокран и метаанализе изучали роль адъювантной ГТ после РПЭ: объединенные данные по 5-летней выживаемости показали отношение шансов (ОШ) 1,50 и 95 % ДИ 0,79–2,84. Эти результаты не были статистически значимыми, хотя показана тенденция в пользу адъювантной ГТ. Также не наблюдалось преимуществ в 10-летней выживаемости. Объединенные данные по безрецидивной выживаемости показали ОШ 3,73 и 95 % ДИ 2,3–6,03. Общая оценка эффективности имеет высокую статистическую достоверность ($p < 0,00001$) преимущества ГТ.

Следует отметить, что в Кокрановский обзор не было включено исследование Early Prostate Cancer Trialists' Group (EPC). В ноябре 2005 г. был опубликован 3-й отчет по результатам крупного рандомизированного исследования бикалутамида, в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в дополнение к стандартному лечению локализованного и местно-распространенного, неметастатического РПЖ [93]. Медиана наблюдения составила 7,2 года. В группе РПЭ наблюдалось достоверное увеличение выживаемости, свободной от объективного прогрессирования. Это увеличение было статистически значимым только в группе пациентов с местно-распространенным РПЖ (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,61–0,91). В группе РПЭ не наблюдалось достоверного увеличения общей выживаемости (при локализованном и местно-распространенном РПЖ). В группе пациентов с локализованным РПЖ

наблюдалась тенденция к преимуществу в общей выживаемости при применении только выжидательной тактики (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,99–1,37).

9.8.1. Краткие рекомендации по неoadъювантной и адъювантной ГТ и РПЭ

- Проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ не дает достоверного преимущества в общей выживаемости.
- Проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ не дает достоверного преимущества в безрецидивной выживаемости.
- Проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ достоверно улучшает патоморфологические показатели, такие как частота РПЖ, ограниченного пределами органа, снижение стадии после патоморфологического исследования, положительный хирургический край и частота поражения лимфатических узлов.
- Адъювантная ГТ после РПЭ не дает преимущества в 10-летней выживаемости.
- Адъювантная ГТ после РПЭ: общая оценка эффективности имеет высокую статистическую достоверность ($p < 0,00001$) преимущества ГТ.

9.9. Осложнения и функциональные результаты

Послеоперационные осложнения РПЭ приведены в таблице 16. Уровень смертности составляет 0–1,5 % [87]; развития мочевых свищей – 1,2–4 % [94], а недержание мочи сохраняется более 1 года в 7,7 % случаев [95]. У пациентов, которым проводят РПЭ, показатели послеоперационных и поздних осложнений достоверно ниже, если операция выполняется в больнице со значительным потоком пациентов и хирургом, который выполнил большое количество таких операций [96–98]. Практически у всех пациентов возникает эректильная дисфункция, но при ранних стадиях РПЖ можно применять нервосберегающую методику [99]. У пациентов, которым проводят нервосберегающую РПЭ, более высокий риск развития местного рецидива, и поэтому их необходимо тщательно отбирать.

Таблица 16. Осложнения РПЭ

Осложнение	Частота, %
Периоперационная летальность	0,0–2,1
Большой объем кровопотери	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
Утечка мочи, развитие свища	0,3–15,4
Стрессовое недержание легкой степени	4,0–50,0
Стрессовое недержание тяжелой степени	0,0–15,4
Эректильная дисфункция	29,0–100,0
Стеноз шейки мочевого пузыря	0,5–14,6
Обструкция мочеточника	0,0–0,7
Стриктуры уретры	2,0–9,0

9.10. Краткие рекомендации по показаниям к нервосберегающей РПЖ* [100–104]

Источник	Sofer [100]	Walsh [101]	Alsikafi [102]	Graefen [103]	Bianco [104]
Дооперационные критерии отбора					
• Стадия > T2	+	+	+	+	+
• Уровень ПСА > 10 нг/мл	+				
• Индекс Глисона, определенный на биопсии 7			+		
• Индекс Глисона на биопсии 8–10	+			+	
• Таблицы Partin		+			+

• Сторона с более 50 % протяженностью опухоли в столбике			+		
• Сторона с перинеуральной инвазией		+/-	+		
Интраоперационные критерии отбора					
• Сторона пальпируемой опухоли			+		
• Сторона, в которой была положительная биопсия				+	
• Уплотнение латеральной фасции таза		+			+
• Сращение с СНП		+			+
Положительный край препарата	24 %	5 %	11 %	15,9 %	5 %

* Клинические критерии, используемые различными авторами в случаях, когда НЕ следует выполнять нервосберегающую РПЭ.

У большинства пациентов, которым проводят РПЭ, можно успешно провести нервосберегающую операцию [104, 105]. В прошлом десятилетии прослеживается явная тенденция к диагностике РПЖ более ранних стадий. Однако важнее то, что диагноз ставится у более молодых мужчин, которые сильнее заинтересованы в сохранении сексуальной функции. Тем не менее нервосберегающая РПЭ строго противопоказана пациентам с высоким риском экстракапсулярного прорастания, например с РПЖ стадии сT₃, сT_{2c}, индексом Глисона >7 на биопсии, или более 1 столбика с индексом > 6 на 1 стороне. В принятии решения могут помочь таблицы Партина [33]. Если остаются сомнения относительно резидуальной опухоли, хирург должен удалять НСП. В качестве альтернативы для принятия решения можно использовать метод замороженных срезов. Он особенно целесообразен во время нервосберегающей РПЭ у пациентов с опухолью, пальпируемой вблизи капсулы ПЖ. Во время РПЭ можно вырезать клиновидный участок ПЖ и окрасить края в различные цвета. В случае наличия рака на замороженных срезах вблизи капсулы ПЖ, НСП удаляют; в ином случае он остается *in situ*. У пациентов с интраоперационно обнаруженной опухолью во время нервосберегающей РПЭ результаты метода замороженных срезов являются объективным показанием для вторичной резекции или сохранения НСП [106].

Необходимо информировать пациента перед операцией о рисках нервосберегающей РПЭ, показателях эректильной функции, достигаемых хирургом, и возможности того, что для обеспечения радикальности лечения нужно будет удалять нервы, несмотря на оптимизм при планировании операции с сохранением НСП.

Раннее назначение интракавернозной инъекционной терапии улучшает показатели эректильной функции [107, 108], а определение значимости трансплантата икроножного нерва требует проведения дальнейшего многоцентрового исследования [109]. Наконец, остается противоречивым раннее применение ингибиторов 5-ФДЭ для пенильной реабилитации. В недавнем плацебо контролируемом проспективном исследовании не было показано увеличения эффективности при ежедневном применении варденафила по сравнению с его применением по требованию в послеоперационном периоде [110], хотя в другом плацебо контролируемом проспективном исследовании показано достоверное влияние силденафила на возвращение нормальных спонтанных эрекций [111].

9.11. Краткие рекомендации по РПЭ

Абсолютные показания	УД
• Пациенты с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска (стадия сT _{1a} -T _{2b} , индекс Глисона 2–7 и уровень ПСА ≤ 20) и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет	1b
По выбору	
• Пациенты с РПЖ стадии T _{1a} и ожидаемой продолжительностью жизни >15 лет или индексом Глисона 7	3
• Отобранные по строгим показаниям пациенты с локализованным РПЖ небольшого объема высокого риска (стадия сT _{3a} , или индекс Глисона 8–10, или уровень ПСА > 20 нг/мл)	3
• Отобранные по строгим показаниям пациенты с локализованным РПЖ очень высокого риска (стадия сT _{3b} -T ₄ N ₀ или любая стадия T N ₁) при комбинированном лечении	3
Рекомендации	
• У пациентов с РПЖ стадии T ₁ –T ₂ не рекомендуется проводить короткий (3 мес) или длительный курс (9 мес) неoadъювантной ГТ аналогами ЛГРГ	1a

<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с нормальной эректильной функцией до операции и низким риском экстракапсулярного прорастания можно проводить нервосберегающую РПЭ (стадия T_{1c}, индекс Глисона < 7 и уровень ПСА < 10 нг/мл или на основании таблиц/номограмм Партина) 	3
<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с РПЖ стадии T_{2a} возможным вариантом лечения является односторонняя нервосберегающая РПЭ 	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 DF, et al. 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, et al. 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):40–8.
<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-Axelson A, Holmberg L, Filén F, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T_{1a}-T_{1b}) 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, et al. 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, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T_{1a}-T_{1b}) 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, et al. 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, et al. 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, et al. PSA-detected (clinical stage T_{1c} 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 T_{1c}). *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, et al. 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, et al. Nonpalpable stage T_{1c} 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. [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, et al. 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, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T_{3a} 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Long-term outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level >or = 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, 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(3):956-62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
78. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. 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/16632187>
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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):627-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
85. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al., 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, et al. 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. A Isikafi 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, et al. 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, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of lprostadiol: 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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): 24–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
111. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al.; 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 момента не проводились рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали РПЭ с ЛТ или брахитерапией при лечении локализованного РПЖ. Однако можно основываться на консенсусе Национального института здоровья США, установленном в 1988 г. [1]: ДЛТ дает такую же продолжительность выживаемости, как и хирургическое лечение; кроме того, качество жизни после ДЛТ как минимум не хуже, чем после РПЭ [2].

Трехмерная конформная лучевая терапия (3D-КЛТ) – это «золотой стандарт», но в начале 3-го тысячелетия ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), как усовершенствованная форма 3D-КЛТ, постепенно занимает свои позиции в высокотехнологичных центрах.

В дополнение к ДЛТ продолжает расти интерес к трансперинеальной низко- и высокодозной брахитерапии. Научными обществами лучевых терапевтов, такими как Онкологическая группа по лучевой терапии (RTOG) и Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC), было проведено несколько рандомизированных исследований III фазы по лечению локализованного и местно-распространенного РПЖ, в которых были установлены показания для комбинированной ДЛТ и ГТ.

Независимо от используемой методики выбор лечения после соответствующей оценки распространения опухоли должен быть основан на междисциплинарном подходе с учетом:

- TNM-классификации 2002 и 2009 гг.;
- индекса Глисона, определенной при биопсии из достаточного количества точек (не меньше 12);
- исходного уровня ПСА;
- возраста пациента;
- сопутствующих заболеваний пациента, ожидаемой продолжительности жизни и качества жизни;
- классификации прогностических факторов Д'Амико.

После предоставления полной информации относительно диагноза, методов лечения и травматичности важно получить согласие пациента. В недавно опубликованном обширном обзоре доступна дополнительная информация по различным аспектам ЛТ для лечения РПЖ [3].

10.2. Технические аспекты: 3D-КЛТ и ЛТМИ

Анатомическая информация, полученная при сканировании пациента в положении, в котором проводится лечение, передается 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 контуры поля облучения, регистрируемые лучами. Контролирование поля облучения в режиме реального времени при помощи лучевой визуализации позволяет сравнивать облучаемое и смоделированное поля и производить корректировку отклонений, если они превышают 5 мм. 3D-КЛТ повышает эффективность местного лечения благодаря эскалации дозы без увеличения риска развития осложнений.

Для ЛТМИ можно также использовать линейный ускоритель, оснащенный самым современным многолепестковым коллиматором и специальным программным обеспечением. Движение лепестков во время облучения позволяет более сложно распределять подводимую дозу в поле облучения и получать вогнутые изодозные кривые, что особенно необходимо для уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку.

Независимо от метода и технического оснащения важна роль обеспечения качественного ухода со стороны врачей, физиков, дозиметристов, рентгенологов, радиологов и программистов.

10.3. Локализованный РПЖ стадии T1–2cN0, M0

10.3.1. Стадия T1a–T2a, N0, M0, индекс Глисона ≤ 6 и уровень ПСА < 10 нг/мл (группа низкого риска)

Результаты ретроспективных нерандомизированных исследований показали, что при дозе облучения ≥ 72 Гр ВСБР достоверно выше, чем при дозе < 72 Гр ($p = 0,04$) [4].

Обоснованием для эскалации дозы облучения послужили результаты 2 рандомизированных исследований, в которых оценивали лечение РПЖ клинических стадий T1–3N0M0.

- Исследование M.D. Anderson, проводимое Онкологическим центром Андерсона, США, в ходе которого сравнивали дозы традиционной ЛТ 78 Гр и 70 Гр для лечения 305 пациентов со стадией T1–3 и уровнем ПСА > 10 нг/мл, при этом средний период наблюдения составил 8,7 года. Было показано достоверное повышение времени до биохимического и/или клинического рецидива у пациентов группы низкого риска ($p = 0,04$) [5].
- Исследование PROG 95-09, в котором оценивали эффективность лечения 393 пациентов с РПЖ стадии T_{1b}–T_{2b}, из которых у 75 % индекс Глисона составил ≤ 6 , а уровень ПСА < 15 нг/мл. Пациентов рандомизировали в группу для буст-дозы конформного протонного облучения ПЖ с использованием доз 19,8 и 28,8 Гр с последующим облучением большего объема ткани в дозе 50,4 Гр. При медиане наблюдения 5,5 года наблюдалось достоверное повышение 5-летней ВСБР у пациентов с РПЖ группы низкого риска, которым подводили более высокую дозу (79,2 Гр) ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами, получавшими традиционную дозу (70,2 Гр) [6].

Рекомендуемая минимальная доза для повседневной клинической практики составляет ≥ 74 Гр [7].

10.3.2. Стадия T2b, уровень ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона 7 (группа промежуточного риска)

В ходе многих нерандомизированных исследований показано, что эскалация дозы (в пределах 76–81 Гр) оказывает достоверное влияние на 5-летнюю ВСБР у пациентов с РПЖ стадии cT1c–T3 [4, 8, 9].

- Согласно данным рандомизированного исследования III фазы, проведенного в Голландии, в ходе которого сравнивали дозы 68 и 78 Гр, у пациентов с РПЖ промежуточного риска наблюдалось достоверное повышение 5-летней ВСБР [10].
- В ходе исследования III фазы Французской федерации онкологических центров сравнивали дозы 70 Гр и 80 Гр для лечения 306 пациентов с риском поражения тазовых ЛУ < 10 % (по таблицам Партина) или стадией pN0 без проведения ГТ до, во время или после ЛТ. При медиане наблюдения 59 мес у пациентов с РПЖ группы промежуточного риска, особенно при уровне ПСА до лечения > 15 нг/мл, отмечена более высокая 5-летняя выживаемость у пациентов, получавших более высокую дозу облучения [11].
- Пациентам, которые отказываются от короткого курса ГТ [12], можно проводить радикальную ЛТ в самостоятельном плане при условии эскалации дозы до 78–80 (76–80) Гр.

10.3.3. Стадия T2c, индекс Глисона > 7 или уровень ПСА > 20 нг/мл (группа высокого риска)

Обязательно необходимо проводить ДЛТ с эскалацией дозы: результаты нескольких рандомизированных исследований III фазы показали, что она дает повышение ВСБР.

- В ходе исследования, проведенного в Голландии, в котором сравнивали дозы 68 и 78 Гр, было показано увеличение на 10 % 5-летней выживаемости, свободной от клинического и биохимического рецидива ($p = 0,02$) [10].
- По данным исследования MRC RT01, в ходе которого сравнивали дозы облучения 64 и 74 Гр после неoadьювантной ГТ, различие в 5-летней ВСБР составило 11 % [13].
- Исследование PROG 95-09 показало, что у пациентов с РПЖ группы высокого риска, которым подводили более высокую дозу (79,2 Гр), наблюдалось достоверное увеличение 5-летней ВСБР ($p < 0,02$) по сравнению с пациентами, получавшими традиционную дозу (70,2 Гр) [10].
- Согласно результатам исследования MD Anderson, у пациентов с РПЖ группы высокого риска зарегистрировано достоверное увеличение выживаемости, свободной от биохимического и/или клинического рецидива ($p = 0,004$) [5].

- Исследование EORTC 22991, в ходе которого сравнивали 3 различные дозы 3D-КЛТ ± ЛТМИ (70, 74 и 78 Гр), ± 6 мес неoadьювантной или одновременной ГТ, было завершено в апреле 2008 г. после включения 800 пациентов; результаты пока не опубликованы [14].

В повседневной практике на основании результатов рандомизированного исследования III фазы рекомендуется применять комбинацию ДЛТ и короткого курса ГТ. В ходе исследования, которое включало 206 пациентов с уровнем ПСА не менее 10 нг/мл (максимум до 40 нг/мл), индексом Глисона 7 (5–10) или радиологическими данными, подтверждающими экстрапростатическое прорастание опухоли, сравнивали 3D-КЛТ в режиме монотерапии или в комбинации ГТ в течение 6 мес. При медиане наблюдения 7,6 мес у пациентов с РПЖ групп промежуточного и высокого риска без сопутствующих заболеваний средней или высокой степени, которых рандомизировали в группу комбинированного лечения, было показано улучшение общей выживаемости на 13 % ($p < 0,001$) [12]. Однако рандомизированное исследование III фазы EORTC-22961, в ходе которого сравнивали эффективность ГТ в течение 36 мес в комбинации с ДЛТ и эффективность ГТ в течение 6 мес в комбинации с ДЛТ, показало, что у пациентов с РПЖ группы высокого риска увеличение продолжительности ГТ повышает 5-летнюю общую выживаемость [13].

10.3.4. Профилактическое облучение тазовых ЛУ у пациентов с РПЖ группы высокого риска

Поражение тазовых ЛУ – это неблагоприятный прогностический фактор, при наличии которого необходимо проводить системную терапию, потому что ДЛТ в режиме монотерапии недостаточно [14]. Не следует проводить профилактическое облучение тазовых ЛУ, так как рандомизированные исследования не подтвердили преимущества у пациентов с РПЖ группы высокого риска, получавших профилактическое облучение тазовых ЛУ (46–50 Гр). Это такие исследования, как RTOG 77 06, в которое было включено 484 пациента с РПЖ стадии T1b–T2 [15], Стэнфордское исследование, в которое включали всего 91 пациента [16], и исследование GETUG-01, в котором участвовало 444 пациента с РПЖ стадии T1b–T3N0 pNx M0 [17]. Для более точного отбора пациентов, у которых облучение тазовых ЛУ улучшает результаты лечения, целесообразно выполнять ТЛД в дополнение к таблицам Партина [18] и/или формулы Роуча [19]. Результаты ТЛД, особенно у молодых пациентов, позволяют онкологу-радиологу подбирать необходимый объем облучения и продолжительность ГТ: например, не выполнять облучение тазовых ЛУ при РПЖ стадии pN0, но проводить его при РПЖ стадии pN1 в комбинации с длительным курсом ГТ.

10.4. Инновационные методики

10.4.1. ЛТМИ

ЛТМИ позволяет онкологу-радиологу равномерно повышать дозу облучения до 86 Гр в пределах заданного поля, в то же время не повышая лучевую нагрузку на органы, которые имеют риск развития осложнений. Конечно, ЛТМИ – это наиболее безопасный метод облучения при эскалации дозы выше 80 Гр с использованием традиционного размера фракций по 2 Гр или при эскалации доз в режиме гипофракционированной ЛТ, интерес к которой снова возрос. Однако обе схемы лечения должны применяться только в рамках правильно разработанных клинических исследований.

Мемориальный онкологический центр Слоун-Кеттеринга обладает наибольшим опытом по данному методу, опубликованы его обновленные результаты по контролю над заболеванием и осложнениям в 2 когортах пациентов.

- В 1-й когорте 561 пациенту с локализованным РПЖ провели ДЛТ в дозе 81 Гр. Показатели 8-летней актуриальной ВСБР у пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом составили 85, 76 и 72 % соответственно согласно критериям ASTRO, принятым на тот момент [21].
- Во 2-й когорте 478 пациентам с локализованным РПЖ провели ДЛТ в дозе 86,4 Гр. Показатели 5-летней актуриальной ВСБР согласно критерию, предполагающему на 2 нг/мл выше надир, составили 98, 85 и 70 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно [22].

К настоящему моменту нет опубликованных данных рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали эскалацию дозы при применении ЛТМИ и 3D-КЛТ. Однако сейчас проводятся несколько исследований (Национальный онкологический исследовательский институт Великобритании (NCRI), Онкологический центр Техасского университета, Фокса Чейза и Научный институт здоровья в Оттаве), хотя в 1 из них (Оттава) изучается спиральная томотерапия (смотрите ниже), а в 2 (NCRI и Онкологический центр Техасского университета) – гипофракционированная ДЛТ с эскалацией дозы.

При эскалации дозы при ЛТМИ основной проблемой становится подвижность органа, влияющая и на эффективность, и на осложнения лечения. Поэтому данные технологии будут совершенствоваться в направлении комбинирования ЛТМИ с формой ЛТ под контролем изображения, которая позволяет визуализировать подвижность органа и корректировать поле облучения в режиме реального времени, хотя оптимальный способ решения этой задачи пока неизвестен [23].

Другой инновационной технологией ЛТМИ является томотерапия, в которой линейный ускоритель встроен в кольцевой штатив, вращающийся, пока кушетка с пациентом проходит через его центр, подобно спиральной КТ. Предварительные результаты свидетельствуют о возможности успешного применения данного метода лечения РПЖ [24].

10.4.2. Протонная ЛТ и ЛТ ионами углерода

Теоретически протонная терапия – это перспективная альтернатива фотонной ЛТ РПЖ, потому что протоны выделяют почти всю энергию в конечной точке своего пути (пик Брегга) в отличие от фотонной терапии, при которой облучение распределяется вдоль всего пути. Также при протонной терапии отмечается резкий спад дозы в области за пиком Брегга, что означает достоверное снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани, которые располагаются вне зоны лечения, тогда как при фотонной терапии лучевую нагрузку получают все ткани по длине пробега частиц, включая дозу на выходе.

Недостаток протонной терапии на практике состоит в том, что распределение дозы ее облучения сильно зависит от изменения расположения внутренних органов, например при наполнении мочевого пузыря или прямой кишки, поэтому протонную терапию РПЖ обычно проводят с боковых полей. Также возможно, что ЛТ с высокой линейной передачей энергии протонами или ионами углерода имеет более выраженный биологический эффект, чем фотонная терапия, так как несет большую энергию для повреждения ДНК, если рассматривать одинаковые дозы для каждого вида частиц.

Протонную терапию оценивали только в 1 группе в рандомизированном исследовании, упоминаемом выше и проведенном в Медицинском университете Лома Линда и Центральном госпитале штата Массачусетс. В нем сравнивали конформную ДЛТ в стандартных дозах и эскалацию дозы с использованием протонной терапии для дополнительной дозы [6]. Тем не менее нельзя рассматривать результаты данного исследования как доказательство преимущества протонной терапии как таковой, так как ее применение можно рассматривать только как усовершенствование способа эскалации дозы. Для того чтобы сравнивать эффективность протонной и фотонной терапии, необходимо провести рандомизированное исследование с использованием эквивалентных доз, в котором бы сравнивали протонную терапию с ЛТМИ; такое исследование планируется RTOG.

В 2 последних исследованиях, в ходе которых сравнивали протонную терапию и ЛТМИ, были получены противоречивые данные; результаты 1 исследования свидетельствуют о том, что эти 2 метода позволяют одинаково снизить дозу облучения прямой кишки, но ЛТМИ более эффективно снижает лучевую нагрузку на мочевой пузырь [25]; в другом исследовании показано явное преимущество протонной терапии [26].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, и по промежуточным данным протонную терапию можно рассматривать как перспективный, но экспериментальный метод, альтернативный фотонной терапии. Теоретически протонная терапия может способствовать снижению риска развития вторичного рака, если сравнивать с ЛТМИ, благодаря более низкой суммарной дозе облучения, но пока нет данных исследований по пациентам с РПЖ в поддержку этой гипотезы.

Ионы углерода обладают теми же теоретическими преимуществами перед фотонной терапией, что и протонная терапия.

В исследовании II фазы 175 пациентам с РПЖ стадии T1–3, N0–1, M0 проводили ДЛТ ионами углерода в дозе, эквивалентной 66 Гр за 20 фракций в течение 5 нед [27]. Лечение хорошо переносилось пациентами – ни у одного пациента не отмечено осложнений со стороны ЖКТ или мочеполовой системы III или IV степени, и общая 4-летняя ВСБР составила 88 % [26]. Как и в отношении протонной терапии, необходимо провести рандомизированное исследование по сравнению облучения ионами углерода с ЛТМИ и использованием эквивалентных доз.

10.5. Трансперинеальная брахитерапия

Трансперинеальная брахитерапия – это безопасный и эффективный метод лечения, который в основном требует не более 2 дней госпитализации. Достигнут консенсус по следующим критериям отбора:

- стадия cT1b–T2a N0, M0;
- индекс Глисона ≤ 6 при биопсии из достаточного числа точек;
- уровень ПСА до лечения ≤ 10 нг/мл;
- ≤ 50 % положительных столбиков;
- объем ПЖ < 50 см³;
- сумма баллов по IPSS ≤ 12 [28].

Лучше всего для низкодозной брахитерапии подходят пациенты с РПЖ группы низкого риска. Недавно были опубликованы дополнительные рекомендации по техническим аспектам брахитерапии, которых необходимо придерживаться [29].

В 1983 г. Holm. и соавт. описали трансперинеальный метод под контролем ТРУЗИ, при котором пациент располагается лежа на спине в гинекологической позиции [30]. Имплантацию источников проводят под общей анестезией или спинальным блоком. Существует кривая обучения для всей команды: хирурга для определения локализации ПЖ и расположения игл, физика для дозиметрии в режиме реального времени и онколога-

радиолога для загрузки источника облучения. В прямую кишку вводят ТРУЗИ-датчик и фиксируют его в устойчивом положении.

До настоящего времени не проводили рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали брахитерапию с другими методами лечения, поэтому результаты основаны на нерандомизированных сериях наблюдений. Различные институты публиковали результаты по проведению перманентной имплантации, при этом средний период наблюдения варьировал от 36 до 120 мес [31]. Показатели 5- и 10-летней выживаемости, свободной от рецидива, составляют от 71 до 93 % и от 65 до 85 % соответственно [32–39].

Показана достоверная корреляция между дозой облучения и частотой рецидивов [40].

Также определены достоверно более высокие 4-летние показатели биохимического контроля (уровень ПСА < 1,0 нг/мл) у пациентов, которые получали дозу облучения D90 > 140 Гр, чем у пациентов с дозой облучения менее 140 Гр (92 и 68 % соответственно). Добавление неоадьювантной или адьювантной ГТ к низкодозной брахитерапии не повышает ее эффективности [31].

У некоторых пациентов после имплантации развиваются значительные осложнения со стороны мочевой системы, такие как острая задержка мочи (1,5–22 %), необходимость выполнения ТУРП (до 8,7 %) и развитие недержания мочи (0–19 %). Результаты небольшого рандомизированного исследования свидетельствуют, что профилактическое назначение тамсулозина не снижает частоту развития ОЗМ, но может снизить частоту других осложнений со стороны мочевой системы [41]. Эти данные необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях с участием большего числа пациентов. Хронические осложнения со стороны мочевой системы могут развиваться у 20 % пациентов в зависимости от тяжести симптоматики до брахитерапии. Выполнение ТУРПЖ по поводу ДГПЖ повышает риск развития недержания мочи и частоту других осложнений со стороны мочевой системы.

У 5–21 % пациентов после брахитерапии развиваются лучевые проктиты. Примерно у 40 % пациентов спустя 3–5 лет развивается эректильная дисфункция. В недавнем ретроспективном анализе данных 5 621 пациента, которым выполнили низкодозную брахитерапию, была определена частота осложнений со стороны мочевой системы, ЖКТ и эректильной дисфункции, составившие 33,8; 21 и 16,7 % соответственно, при частоте выполнения инвазивных вмешательств 10,3; 0,8 и 4 % соответственно.

В случаях перманентной имплантации стандартным радиоизотопом является I-125 в форме гранул, а Ra-103 можно использовать у пациентов с менее дифференцированными опухолями с более высоким временем удвоения уровня ПСА. Доза, подводимая к планируемому таргетному объему, составляет 160 Гр для I-125 и 120 Гр для Ra-103. Эффективность брахитерапии при индексе Глисона 7 остается малоизученной, но у пациентов с суммой баллов 4+3 не показано различий в результатах [43].

Данные небольшого рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что использование фиксированных зерен по сравнению с отдельными зёрнами обеспечивает лучшее удерживание в ткани и меньшую миграцию, поэтому они должны быть стандартным выбором [44].

У пациентов с локализованным РПЖ групп промежуточного или высокого риска возможно применение брахитерапии в комбинации с дополнительной ДЛТ [45] или неоадьювантной ГТ [46].

Оптимальная доза для дополнительной ДЛТ неизвестна. Рандомизированное исследование, в котором сравнивали 44 Гр и 20 Гр для НЛТ в комбинации с брахитерапией с зёрнами Ra-103, завершилось преждевременно, и в нем не было показано различия в биохимических результатах [47].

Можно применять временную трансперинеальную брахитерапию с использованием высокодозного источника Ir-192 и дистанционной методики последовательного введения радиоактивного препарата с общей дозой 12–20 Гр в 2–4 фракции в комбинации с ДЛТ в дозе 45 Гр [48]. По данным исследования, проведенного в Мемориальном центре Слоун-Кеттеринга, более высокие дозы дополнительной ДЛТ можно безопасно и эффективно применять при помощи ЛТМИ [49].

Последние данные свидетельствуют об эквивалентных результатах в отношении ВСБР по сравнению с высокодозной ДЛТ [50]. В ретроспективном анализе современных серий [51, 52] после среднего периода наблюдения 9,43 года у пациентов с РПЖ групп низкого, промежуточного и высокого риска была показана ВСБР 85,8; 80,3 и 67,8 % соответственно.

Изменения качества жизни после высокодозной ДЛТ и высокодозной брахитерапии не различаются в отношении диареи и бессонницы [53]. Однако частота эректильной дисфункции была достоверно выше в группе брахитерапии (86 и 34 %). Опубликованы результаты рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали ДЛТ и ее комбинацию с высокодозной брахитерапией [54]. Всего 220 пациентов с локализованным РПЖ были рандомизированы в группу ДЛТ в дозе 55 Гр за 20 фракций и группу ДЛТ с дозой облучения 35,75 Гр за 13 фракций с последующей высокодозной брахитерапией с дозой 17 Гр за 2 фракции в течение 24 ч. По сравнению с группой монотерапии комбинация ДЛТ с высокодозной брахитерапией дает достоверное повышение ВСБР ($p = 0,03$). Показатели поздних осложнений не отличались. Через 12 нед качество жизни у пациентов, которых рандомизировали в группу комбинированной ЛТ, было достоверно выше по шкале ФАСТ-Р (функциональная оценка результатов лечения РПЖ). Однако в группе ДЛТ наблюдался необычно высокий показатель ранних рецидивов даже через 2 года, возможно из-за применения нетрадиционного фракционирования [54]. По-прежнему необходимо сравнение комбинации ДЛТ с эскалацией дозы и ГТ или с дополнительной брахитерапией у пациентов с РПЖ группы высокого риска.

В соответствии с исследованием 2991 последовательных пациента с клинически локализованным РПЖ стадии T1–2 N0 M0, которые проходили лечение за период с 1990 по 1998 г. в клинике г. Кливленда и Мемориальном онкологическом центре Слоун-Кеттеринга с минимальным периодом наблюдения 1 год, 5-летние показатели биохимического рецидива были идентичными в группе перманентной брахитерапии, высокодозной ДЛТ (> 72 Гр), комбинации брахитерапии и ДЛТ и РПЭ [50].

10.6. Поздние осложнения

Необходимо информировать пациентов о возможном развитии поздних осложнений со стороны мочеполовой системы или ЖКТ, а также о влиянии облучения на эректильную функцию. В проспективном рандомизированном исследовании EORTC 22863, в котором у 90 % пациентов были диагностированы стадии T3–4, был проведен анализ поздних осложнений при использовании дозы 70 Гр [55]. Оценить поздние осложнения и классифицировать их в соответствии с модифицированной шкалой RTOG удалось у 377 (91 %) из 415 пациентов. У 86 (22,8 %) пациентов тяжесть осложнений со стороны мочевой системы, ЖКТ или отечности ног составила ≥ 2 , из них у 72 была II степень (средняя), у 10 – III (тяжелая) и 4 пациента умерли из-за осложнений IV (летальной) степени. Несмотря на 4 поздних летальных исхода (1 %), вызванных лечением, поздние осложнения были умеренными, менее чем у 5 % пациентов развились осложнения III или IV степени (табл. 17). Эти данные можно использовать как основу для сравнения различных методов ДЛТ, используемых в настоящее время, таких как 3D-КЛТ или ЛТМИ.

Таблица 17. Частота поздних осложнений по шкале RTOG (данные исследования EORTC 22863)

Осложнения	II степень		III степень		IV степень		Любые значительные осложнения (> II степени)	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
Цистит	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Гематурия	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Стриктуры	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Недержание мочи	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Общая частота осложнений со стороны мочеполовой системы	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
Общая частота осложнений со стороны 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

* Общая частота осложнений включает осложнения со стороны мочеполовой системы, ЖКТ и отечность ног. Так как у большинства пациентов развивается более 1 типа осложнений, общая частота не рассчитывается простым суммированием.

** Двум пациентам, у которых развились осложнения IV степени, проводили облучение Co-60.

Примечание. Среди пациентов, которым проводили облучение Co-60 ($n = 15$), не встречалось других серьезных осложнений (\geq II степени), кроме 2 пациентов с осложнениями IV степени (указанных выше) и еще 1 пациента с осложнениями II степени со стороны ЖКТ.

Согласно данным ретроспективных опросов пациентов ДЛТ нарушает эректильную функцию в меньшей степени, чем РПЭ [2]. Недавно проведенный метаанализ показал, что вероятность сохранения эректильной функции через 1 год составляет 0,76 после брахитерапии, 0,60 после комбинации брахитерапии и ДЛТ, 0,55 после ДЛТ и 0,34 после нервосберегающей РПЭ и 0,25 после стандартной РПЭ.

По данным исследований с периодом наблюдения более 2 лет (исключая брахитерапию), показатели составляют 0,60; 0,52; 0,25 и 0,25 соответственно, с большим различием между ЛТ и хирургическим лечением [56].

Недавними исследованиями было показано достоверное повышение риска развития вторичного рака прямой кишки и мочевого пузыря после ДЛТ [57, 58]. Согласно ретроспективной оценке 30 552 и 55 263 пациентов, которым проводили ДЛТ или РПЭ, риск диагностики рака прямой кишки повышался в 1,7 раза по сравнению с группой РПЭ [57]. По данным другого анализа [58], ОР развития рака мочевого пузыря повышается

в 2,34 раза по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин. Между тем повторный анализ базы данных SEER, включающей материалы по более 100 тыс. пациентов, показал, что риск развития злокачественных опухолей, вызванных ЛТ, составляет около 0,16 % (т. е. 160 случаев на 100 тыс. пациентов) [59].

Группа из Мемориального центра Слоун-Кеттеринга также представила соответствующие данные по поздним осложнениям у 1 571 пациента с РПЖ стадии T1–T3, которые получали 3D-КЛТ или ЛТМИ в дозах от 66 до 81 Гр при медиане наблюдения 10 лет [59]. Ранние осложнения со стороны ЖКТ и мочеполовой системы могут помочь спрогнозировать развитие поздних осложнений. Общие показатели осложнений \geq II степени по классификации NCIC-CTC со стороны ЖКТ составили 5 % для ЛТМИ, по сравнению с 13 % для 3D-КЛТ. Частота поздних осложнений \geq II степени со стороны мочеполовой системы у пациентов, получавших дозу облучения 81 Гр, составила 20 % по сравнению с 12 % при терапии более низкими дозами. Общая частота осложнений \geq III степени со стороны ЖКТ составила 1 %, а со стороны мочеполовой системы – 3 %. Эти данные показывают, что применение ЛТМИ способствует снижению частоты поздних осложнений со стороны ЖКТ, но примечательно, что при эскалации дозы основными могут стать осложнения со стороны мочеполовой системы [60].

10.7. Ранняя ДЛТ после РПЭ при патоморфологической стадии РПЖ T3 N0 M0

Экстракапсулярное прорастание (pT3) связано с риском развития местного рецидива, который может достигать 30 % [61]. Многофакторный анализ показал, что прогностическими факторами биохимического рецидива были:

- уровень ПСА ($p = 0,005$);
- индекс Глисона, определенный в удаленном препарате ($p = 0,002$);
- положительный хирургический край ($p < 0,001$) [62].

В 3 проспективных рандомизированных исследованиях оценивали роль ранней послеоперационной ДЛТ. В исследовании EORTC 22911 с выборкой 1 005 пациентов сравнивали раннюю послеоперационную ДЛТ (60 Гр) с ДЛТ, отсроченной до развития местного рецидива (70 Гр) у пациентов с РПЖ стадии pT3 pN0 с факторами риска R1 и стадии pT2R1 после позадилоной РПЭ. Подтверждено, что ранняя послеоперационная ДЛТ хорошо переносится пациентами, а риск развития осложнений со стороны мочевой системы III–IV степени составляет менее 3,5 % [63], без достоверного различия в показателях недержания мочи и/или стриктур анастомоза [64]. Авторы исследования пришли к заключению, что ранняя послеоперационная лучевая ДЛТ дает достоверное повышение 5-летней клинической или биологической выживаемости: 72,2 и 51,8 % ($p < 0,0001$) [65]. После центрального пересмотра патоморфологического материала наибольшая эффективность (30 %) наблюдалась у пациентов с положительным хирургическим краем (R1), но положительный эффект также составил 10 % через 5 лет и для РПЖ стадии pT3 с отрицательным хирургическим краем и другими факторами риска [66, 67].

Тем не менее исследование EORTC в данной когорте пациентов еще не показало повышения выживаемости, свободной от метастазов, и канцер-специфической выживаемости. Наиболее подходящими кандидатами для ранней ДЛТ могут быть пациенты с мультифокальным положительным хирургическим краем и индексом Глисона > 7 . Выводы исследования ARO 96-02 ($n = 385$) подтверждают данные исследования EORTC. Средний период наблюдения в группе ДЛТ составил 54 мес, и было показано достоверное повышение выживаемости, свободной от биохимической прогрессии, – 72 и 54 % соответственно ($p = 0,0015$). Однако наибольший интерес по сравнению с другими исследованиями представляет то, что пациентов рандомизировали при достижении неопределяемого уровня ПСА после РПЭ ($< 0,1$ нг/мл) и включали только пациентов с РПЖ стадии pT3. Эти данные показывают, что адьювантная ДЛТ приносит положительные результаты даже при неопределяемом уровне ПСА после РПЭ и дополнительных факторах риска [67].

В то же время в рамках исследования SWOG 8794 были рандомизированы 425 пациентов с РПЖ стадии pT3, и обновленные результаты с медианой наблюдения более 12 лет показывают, что адьювантная ДЛТ достоверно повышает 10-летнюю выживаемость, свободную от метастазов – 71 % по сравнению с 61 % (медиана: увеличение на 1,8 года, $p = 0,016$), и 10-летнюю общую выживаемость – 74 % по сравнению с 66 % (медиана: увеличение на 1,9 года, $p = 0,023$) [67, 68].

Таким образом, пациентам с РПЖ стадии pT3 pN0 с высоким риском развития местного рецидива после РПЭ из-за положительного хирургического края (наибольшая эффективность), экстракапсулярного прорастания и/или инвазии в семенные пузырьки, у которых уровень ПСА составляет $< 0,1$ нг/мл при получении информированного согласия можно предлагать 2 варианта лечения:

- либо раннюю ДЛТ зоны операции [66] после восстановления функции мочеиспускания;
- либо клиническое и биологическое мониторинговое наблюдение с последующим выполнением спасительной ЛТ, когда уровень ПСА превысит 0,5 нг/мл [70, 71].

Ранняя спасительная ДЛТ предоставляет возможность для излечения пациентов с повышенным уровнем ПСА после РПЭ. Более чем у 60 % пациентов, которым провели ДЛТ до подъема уровня ПСА выше 0,5 нг/мл, вновь достигается неопределяемый уровень ПСА [70, 71], что позволяет достичь 5-летнюю ВПП 80 % [71]. Был проведен ретроспективный анализ, основанный на данных 635 пациентов с биохимическим/местным рецидивом, которым выполнили РПЭ в 1982–2004 гг. и за которыми наблю-

дали до декабря 2007 г. В 1-й группе 397 пациентов не получали спасительного лечения, а 160 пациентам во 2-й группе проводили спасительную ДЛТ в течение 2 лет после биохимического рецидива. Результаты показывают, что спасительная ДЛТ была связана с 3-кратным повышением канцер-специфической выживаемости относительно пациентов, которым не проводили спасительную терапию ($p < 0,001$). Спасительная ЛТ эффективна у пациентов с коротким временем удвоения ПСА [72].

Эти 2 подхода наряду с оценкой эффективности неоадъювантной ГТ в настоящее время оцениваются в рандомизированном исследовании UK MRC RADICALS. Также продолжает изучаться роль короткого курса ГТ в комбинации с ДЛТ в рандомизированном исследовании EORTC 22043.

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

В результате индивидуального или массового скрининга снижается частота местно-распространенного РПЖ. Можно проводить облучение тазовых ЛУ пациентам с РПЖ стадии N₀, однако его результаты очень низкие [73, 74]. В связи с гормональной чувствительностью при РПЖ [75] комбинацию ГТ с ДЛТ проводят с целью:

- снижения риска развития отдаленных метастазов за счет потенциального подавления микрометастазов, которые уже присутствуют на момент постановки диагноза;
- снижения риска неполного подавления и/или развития местного рецидива как источника вторичных метастазов [74] за счет апоптоза, вызванного облучением [76, 77].

Польза длительной ГТ подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями.

10.8.1. Неоадъювантная и одновременная ГТ

Исследование RTOG 86-10 включало 471 пациента с объемными опухолями (5 × 5 см) стадии T2–4N0–X M0. ГТ начинали за 2 мес до ДЛТ и продолжали во время облучения, при этом в контрольной группе ГТ проводили только в случае выявления рецидива. У 32 % пациентов был диагностирован РПЖ стадии Т3–4, а у 91 % – N0. ГТ включала эулексин, принимаемый перорально по 250 мг 3 раза в сутки и гозерелина ацетат (золадекс), вводимого п/к по 3,6 мг 1 раз в 4 нед. Доза облучения таза составила 45 Гр, а ПЖ – 20–25 Гр. Установленная 10-летняя общая выживаемость составила 43 % для группы комбинированной терапии и 34 % для контрольной группы, хотя различие не было достоверным ($p = 0,12$). Наблюдалось достоверное снижение 10-летней канцер-специфической смертности (23 и 36 %; $p = 0,01$), улучшение выживаемости, свободной от заболевания (11 и 3 %; $p < 0,0001$) и частоты биохимического рецидива (65 и 80 %; $p < 0,0001$), при этом добавление ГТ не оказывало достоверного влияния на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [78].

10.8.2. Одновременная и длительная адъювантная ГТ

В исследовании EORTC 22863, которое включало 415 пациентов с РПЖ стадии T1–2 и степени злокачественности III по классификации ВОЗ или стадии Т3–4 N0 M0 и любой степени злокачественности, сравнивали ДЛТ + адъювантную ГТ и ДЛТ в режиме монотерапии. Во 2-й группе использование ГТ допускалось при развитии рецидива. Всего у 82 % пациентов была диагностирована стадия Т3, у 10 % – Т4 и у 89 % – N0.

ГТ включала ЦПА, принимаемый перорально, по 50 мг 3 раза в день в течение 1 мес, начиная за 1 нед до ДЛТ, и гозерелина ацетат (золадекс) по 3,6 мг п/к 1 раз в 4 нед в течение 3 лет, начиная с первого дня ДЛТ. Доза облучения таза составила 50 Гр, а ПЖ – 20 Гр. При среднем периоде наблюдения 66 мес выживаемость в группе комбинированной терапии была достоверно выше (76 и 62 %, $p = 0,001$) по сравнению с ДЛТ в режиме монотерапии [79]. При среднем периоде наблюдения 9,1 года 10-летняя общая выживаемость оставалась достоверно выше – 58,1 и 39,8 % ($p < 0,0001$), так же как и выживаемость без клинического прогрессирования – 47,7 и 22,7 % ($p < 0,0001$). 10-летняя кумулятивная канцер-специфическая смертность составила 11,1 % по сравнению с 31 % ($p < 0,0001$), а 10-летняя кумулятивная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – 11,1 % по сравнению с 8,2 % ($p = 0,75$) [80].

10.8.3. Длительная адъювантная ГТ

В исследование RTOG 85-31 было включено 977 пациентов с РПЖ стадии Т3–4 N0–1 M0 или pT3 после РПЭ. ГТ начинали проводить на последней неделе курса ДЛТ и продолжали до развития рецидива (1-я группа) или начинали при возникновении рецидива (2-я группа). Всего 15 % пациентам в 1-й группе и 29 % во 2-й группе выполняли РПЭ, при этом РПЖ стадии pN1 был диагностирован у 14 % пациентов в 1-й группе и 26 % в 2-й группе.

Каждые 4 нед пациентам п/к вводили гозерелина ацетат по 3,6 мг. Доза облучения малого таза составила 45 Гр, а ложа ПЖ – 20–25 Гр. Пациентам с РПЖ стадии Т3 проводили ДЛТ в дозе 60–65 Гр. При среднем периоде наблюдения 7,6 года для всех пациентов 10-летняя общая выживаемость была достоверно выше в группе адъювантной терапии: 49 % по сравнению с 39 % ($p = 0,002$) [81].

Ожидаются результаты другого исследования, в котором проводили длительное сравнение, – совместного исследования Национального института здоровья Канады и Совета медицинских исследований, PR3/PR07. Пациентам с РПЖ стадии cT3–4 N0 M0 проводили МАБ (гозерелина ацетат по 3,6 мг п/к 1 раз в 4 нед и флутамид по 750 мг/сут и комбинацию МАБ с ДЛТ в дозе 65–69 Гр [82, 83].

В ходе рандомизированного исследования SPCG-7/SFUO-3 [84] сравнивали ГТ (3 мес МАБ с последующей непрерывной терапией флутамидом ($n = 439$ пациентов) и ее комбинацию с ДЛТ ($n = 436$). При медиане наблюдения 7,6 года 10-летняя кумулятивная канцер-специфическая смертность в группе ГТ и в группе комбинированной терапии составила соответственно 23,9 и 11,9 % (95 % ДИ 4,9–19,1), а 10-летняя кумулятивная общая смертность – 39,4 и 29,6 % (95 % ДИ 0,8–18 %).

10.8.4. Неoadъювантная, одновременная и длительная адъювантная ГТ

В 1995 г. после набора 1 554 пациентов завершилось исследование RTOG 92-02. У пациентов, получавших длительный курс ГТ (до, во время и 2 года после ДЛТ) наблюдалось статистически значимое повышение актуальных показателей ВСБР, рецидива системного процесса, местного лечения и выживаемости, свободной от заболевания, по сравнению с пациентами, получавшими короткий курс ГТ (2 мес до и во время ДЛТ). При среднем периоде наблюдения 11,27 года у всех выживших пациентов в группе длительной ГТ было показано достоверное улучшение по всем основным критериям эффективности по сравнению с группой короткого курса ГТ, кроме 10-летней общей выживаемости, которая составила 51,6 и 53,9 % ($p = 0,36$) соответственно. Среди пациентов, которые не входили в дизайн первоначального исследования, с индексом Глисона 8–10, в группе длительной ГТ было показано достоверное увеличение 10-летней выживаемости по сравнению с группой короткого курса ГТ: 45 и 32 % соответственно ($p = 0,006$) [85].

10.8.5. Короткий или длительный курс адъювантной ГТ

В дополнение к исследованию EORTC 22863 было проведено эквивалентное ему исследование EORTC 22961, основной целью которого было показать, можно ли достичь эквивалентной выживаемости при более коротком курсе ГТ (6 мес по сравнению с длительным курсом – 2,5 года), которую проводят в комбинации с ДЛТ (до 70 Гр). Критериями для входа был РПЖ стадии T1c–2b N1–2 или pN1–2, или T2c–4 N0–2 (по классификации UICC 1992 г) M0 с уровнем ПСА < 50 нг/мл. Сопоставимая выживаемость определялась как ОР смерти = 1,35 для группы короткого курса ГТ по сравнению с длительной ГТ. Всего было рандомизировано 970 пациентов. При медиане наблюдения 5,2 года показатели 5-летней общей выживаемости составили 85,3 % в группе длительной ГТ и 80,6 % в группе короткого курса ГТ (ОР 1,43; 96,4% ДИ 1,04–1,98), что не подтвердило сопоставимую выживаемость [86].

10.8.6. Эскалация дозы с ГТ

При объемном местно-распространенном РПЖ может понадобиться эскалация дозы, о чем свидетельствуют успешные результаты ретроспективных исследований, проведенных в Мемориальном онкологическом центре Слоун-Кеттеринга, по лечению 296 пациентов: 130 с РПЖ стадии cT3a N0–X M0 и 166 с РПЖ стадии cT3bN0–X M0. Назначенные дозы облучения ПЖ варьировали от 66 до 86,4 Гр. При этом 95 пациентам проводили ЛТМИ с эскалацией дозы выше 81 Гр; 189 (64 %) пациентам ГТ проводили в течение 3 мес до ЛТ, а у пациентов с РПЖ высокой степени злокачественности ее продолжали на протяжении всего курса ДЛТ. При медиане наблюдения 8 лет показатели 5- и 10-летней общей и канцер-специфической выживаемости составили соответственно 91 и 65 %, и 95 и 83 % [87].

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

Пациентам с поражением тазовых ЛУ с локализацией не выше, чем регионарные подвздошные ЛУ, моложе 80 лет, с общим состоянием по шкале WHO 0–1, без тяжелых сопутствующих заболеваний, может быть назначена ДЛТ в сочетании с ранней длительной ГТ. В рандомизированном исследовании III фазы RTOG 85-31 было показано, что при среднем периоде наблюдения 6,5 года у 95 из 173 пациентов с РПЖ стадии pN1 ДЛТ в комбинации с ранней ГТ дает преимущество в 5- и 9-летних показателях ВПП (уровень ПСА < 1,5 нг/мл), которые составили 54 и 10 % соответственно по сравнению с 33 и 4 % у пациентов, которым проводили ДЛТ в режиме монотерапии, с назначением ГТ при развитии рецидива ($p < 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что эта комбинация также оказывает статистически значимое влияние на общую выживаемость, частоту рецидивов, развитие метастазов и ВСБР [88].

10.10. Рекомендации по радикальной ЛТ

Рекомендации	УД
3D-КЛТ в сочетании с ЛТМИ или без нее рекомендуется даже у молодых пациентов с РПЖ стадии T1c–T2c N0 M0, если они отказались от хирургического лечения. Имеются убедительные доказательства того, что эскалация дозы приносит положительные результаты пациентам с РПЖ групп низкого, промежуточного и высокого риска	1a
Проведение короткого курса ГТ до и на протяжении курса ЛТ дает пациентам с РПЖ высокого риска повышение общей выживаемости, однако в соответствии с результатами исследования EORTC 22961, проведение ГТ в течение 3 лет более эффективно	2a

Трансперинеальная интерстициальная брахитерапия с имплантацией постоянных источников представляет собой возможный вариант лечения у пациентов с РПЖ стадии сT1–T2a, индексом Глисона < 7 (или 3 + 4), уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл, объемом ПЖ ≤ 50 см ³ , которым ранее не проводили ТУР ПЖ, при низком балле по шкале IPSS	2b
Ранняя ДЛТ после РПЭ повышает общую выживаемость, ВСБР и выживаемость, свободную от клинического рецидива у пациентов с патоморфологической стадией T3 N0 M0; при этом наибольший эффект достигается у пациентов с положительным хирургическим краем (R1)	1d
Альтернативный вариант – отсроченная спасительная ДЛТ при развитии биохимического рецидива, но до повышения уровня ПСА до 0,5 нг/мл	3
Комбинация одновременной и адьювантной ГТ общей продолжительностью 3 года с ДЛТ улучшает показатели общей выживаемости у пациентов с местно-распространенным РПЖ стадии T3–4 N0 M0 и общим состоянием по шкале WHO 0–2	1a
Короткий курс ГТ до и на протяжении курса ДЛТ может благоприятно влиять на общую выживаемость пациентов с РПЖ стадии T2c–T3 N0–X и индексом Глисона 2–6	1b
У пациентов с РПЖ группы очень высокого риска стадии c-pN1 M0 без тяжелых сопутствующих заболеваний проведение ДЛТ области таза и длительный курс ранней адьювантной ГТ улучшают показатели общей выживаемости, частоты рецидивов, метастазирования и ВСБР	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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pretreatment 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, et al. 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, et al. Ultra-high 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al; 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, et al.; 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, et al. 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, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDRbrachytherapy) 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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 125 iodine 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, et al. 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, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasoundguided 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, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008 May;179(5Suppl.):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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Radiother Oncol* 2005 Jun;75(3):307–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086912>

48. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al.; 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, 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 20;27(18): 2924–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
68. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31.
69. 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(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, et al. 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, 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>
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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and externalbeam 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, et al. 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, et al. 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):30–31.
81. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>

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, et al.; 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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>
85. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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 РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

11.1. Введение

Наряду с РПЭ, ДЛТ и/или брахитерапией также развиваются альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ, такие как криохирургическая абляция и терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) [1–4].

Хотя HIFU-терапия по-прежнему считается экспериментальной методикой, криоабляция признана одним из альтернативных методов лечения, в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации урологов. Оба метода разрабатывались как малоинвазивные методы лечения, которые потенциально имеют такую же эффективность, как и проверенные хирургические и нехирургические методы, но при этом дают меньшее число осложнений.

11.2. Криоабляция ПЖ

Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть за счет:

- дегидратации, приводящей к денатурации белков;
- прямого разрыва клеточных мембран кристаллами льда;
- сосудистого стаза и образования микротромбов, что приводит к нарушению микроциркуляции с развитием ишемии;
- апоптоза [1–4].

Для замораживания ПЖ в нее устанавливают 12–15 криозондов размера 17G под ТРУЗИ-контролем, вводят термосенсоры в область наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и уретральный нагреватель. Под ТРУЗИ-контролем проводят 2 цикла замораживания-оттаивания, за счет чего температура в середине ПЖ и на уровне СНП снижается до – 40 °С.

11.2.1. Показания для криоабляции

Идеальные кандидаты на криоабляцию – пациенты с РПЖ, ограниченными пределами органа, или с минимальным прорастанием опухоли за пределы ПЖ [1–3]. Размер железы должен быть < 40 см³. При большем размере ПЖ необходимо его уменьшить путем проведения ГТ во избежание технических трудностей при установке криозондов под лонную дугу. Уровень ПСА должен быть < 20 нг/мл, а индекс Глисона при биопсии < 7. Важно полностью проинформировать пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет о том, что практически нет данных об отдаленных, 10- и 15-летних результатах лечения.

11.2.2. Результаты современной криоабляции РПЖ

При сравнении методов лечения важно помнить о том, что в современных сериях РПЭ у пациентов с клинически локализованным РПЖ показан очень низкий риск канцер-специфической смерти в течение 10 лет после операции (2,4 %) [5]. Терапевтические результаты улучшаются с внедрением новых методик, например с появлением газопроводных термодатчиков и трансперинеальным их размещением, которые используются в криохирургии 3-го поколения [6–11].

Нелегко объективно оценить уровень ПСА, поэтому в некоторых клиниках используют порог < 0,1 нг/мл как показатель эффективности лечения, при этом другие используют критерии ASTRO, по которым для подтверждения рецидива опухоли требуются 3 последовательных повышения уровня ПСА.

В отношении криохирургии 2-го поколения при использовании надира ПСА < 0,5 нг/мл показатели 5-летней ВСБР составляют 60 и 36 % у пациентов с РПЖ групп низкого и высокого риска соответственно [6, 7].

Long и соавт. [6] провели ретроспективный анализ результатов криоабляции у 975 пациентов, стратифицированных в 3 группы риска, при этом данные были объединены из нескольких центров. При использовании порога ПСА 1,0 нг/мл и < 0,5 нг/мл при медиане наблюдения 24 мес 5-летние показатели актуальной ВСБР составили:

- 76 и 60 % соответственно для группы низкого риска;
- 71 и 45 % соответственно для группы промежуточного риска;
- 61 и 36 % соответственно для группы высокого риска.

Тем не менее в недавно проведенном метаанализе 566 публикаций по криоабляции не было найдено контролируемых исследований, недоступны данные по выживаемости и не определены достоверные биохимические индикаторы для оценки эффективности лечения [12].

После криоабляции показатели ВПП составляют 36–92 % (прогнозируемые 1- и 7-летние данные) в зависимости от группы риска и критериев рецидива. Отрицательные результаты биопсии выявляются в 72–87 % случаев, но пока недоступны данные по результатам биопсии для используемых в настоящее время криосистем 3-го поколения.

Период наблюдения пациентов после криохирургии 3-го поколения непродолжителен – только для 110 (63 %) из 176 пациентов доступны данные по уровню ПСА через 12 мес [6–11]. Среди них у 80 (73 %) пациентов еще остается надир ПСА < 0,4 нг/мл, а 42 (64,6 %) из 65 пациентов с РПЖ группы низкого риска остаются свободными от биохимической прогрессии (при использовании порога 0,4 нг/мл).

Vahn и соавт. [9] опубликовали данные анализа результатов лечения 590 пациентов с более длинным периодом наблюдения, которым проводили криоабляцию клинически локализованного и местно-распространенного РПЖ. При пороге ПСА < 0,5 нг/мл показатели 7-летней ВСБР составили 61, 68 и 61 % в группах низкого, промежуточного и высокого риска соответственно.

Нервосберегающая криоабляция, недавно описанная в публикациях [13], должна пока рассматриваться как экспериментальный метод лечения. Ее выполнили у 9 пациентов с унилатеральным РПЖ, подтвержденным с помощью повторной биопсии; стандартная криоабляция была проведена на стороне с положительным результатом биопсии без воздействия на сторону, в которой по данным биопсии не был выявлен РПЖ.

11.2.3. Осложнения криоабляции при первичном лечении РПЖ

Примерно у 80 % пациентов развивается эректильная дисфункция, и она остается наиболее частым осложнением криоабляции, независимо от поколения используемой системы. Частота осложнений для криоабляции 3-го поколения включает отторжение некротической ткани примерно в 3 %, недержание мочи в 4,4 %, тазовую боль в 1,4 % и задержку мочи примерно в 2 % случаев [6–11]. Развитие свищей – редкое осложнение, и его частота в современных сериях не превышает 0,2 %. Около 5 % пациентов требуется выполнение ТУР ПЖ в связи с развитием инфравезикальной обструкции.

В клиническом исследовании II фазы, включавшем 75 пациентов, изучены качество жизни и сексуальная функция после криоабляции [14]. Анализ качества жизни по опроснику FACT-P показал, что через 12 мес после криоабляции по большинству показателей балл возвращается к исходному уровню. Кроме того, не было показано достоверных изменений при сравнении данных, полученных через

36 мес, с таковыми через 12 мес. В отношении сексуальной функции 37 % мужчин остались способными совершать половой акт через 3 года после лечения.

В ходе недавнего проспективного рандомизированного клинического исследования 244 пациента с впервые диагностированным РПЖ были рандомизированы в группу ДЛТ и криоабляции [15]. После периода наблюдения 3 года сексуальная функция была достоверно выше у пациентов в группе ДЛТ.

11.2.4. Заключение по криоабляции

- Потенциальные кандидаты на криоабляцию включают пациентов с РПЖ группы низкого риска (уровень ПСА < 10 нг/мл, стадия $\leq T_{2a}$, индекс Глисона ≤ 6) или промежуточного риска (уровень ПСА > 10 нг/мл, или индекс Глисона ≥ 7 , или стадия $\geq 2b$).
- Размер ПЖ на момент лечения должен быть < 40 см³.
- Отсутствуют результаты длительного наблюдения, но у пациентов с РПЖ низкого риска показатели ВСБР ниже, чем после РПЭ. Пациентам необходимо предоставлять соответствующую информацию.

11.3. HIFU-терапия РПЖ

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также эффекта кавитации [16]. Цель HIFU-терапии – повысить температуру ткани опухоли выше 65 °С, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза.

HIFU-терапия проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении. Ее выполнение занимает достаточно много времени, так как за час можно воздействовать примерно на 10 г ПЖ. В недавнем обзоре было отобрано и изучено 150 статей по HIFU-терапии в отношении различных онкологических и функциональных результатов [12]. В анализе не было ни одного контролируемого исследования, также не было представлено данных по выживаемости. К настоящему моменту нет проверенных биохимических индикаторов для оценки эффективности HIFU-терапии.

11.3.1. Результаты HIFU-терапии РПЖ

Как и в случае с криоабляцией, после HIFU-терапии сложно оценить онкологические результаты, так как предложены различные пороги уровня ПСА и не достигнуто международного консенсуса по объективным критериям ответа. Результаты по HIFU-терапии недостаточно, так как в литературе опубликованы данные по лечению менее чем в 1000 случаев РПЖ.

В соответствии с недавним обзором, указанным выше [12], показатели ВПП (на основании уровня ПСА \pm данные биопсии) составляют 63–87 % (прогнозируемые 3- и 5-летние данные), но медиана наблюдения в этих исследованиях варьирует в пределах всего 12–24 мес.

В наиболее крупном исследовании 1 центра HIFU-терапию выполнили 227 пациентам с клинически локализованным РПЖ, и данные по результатам анализированы после периода наблюдения 27 мес (диапазон 12–121 мес) [17]. Показатели прогнозируемой 5-летней ВСБР составили 66 % или всего 57 %, если уровень ПСА до лечения составлял 4–10 нг/мл. Частота недержания мочи и стриктур шейки мочевого пузыря снизилась со временем с 28 и 31 % до 9 и 6 % соответственно. В одном из исследований [18] наблюдали достоверное снижение уровня ПСА по сравнению с долеченным – с 12 до 2,4 нг/мл. Однако у 50 % из 14 пациентов был положительный результат биопсии во время последующего наблюдения. В другом исследовании [19] полный ответ (уровень ПСА < 4 нг/мл и отрицательный результат биопсии из 6 точек) был достигнут у 56 % пациентов.

Подводя итоги результатов Европейского мультицентрового исследования, включающего данные по лечению 559 пациентов, преимущественно с РПЖ групп низкого и промежуточного риска, Thüroff и соавт. [19] сообщили об отрицательном результате биопсии в 87,2% из 288 пациентов с минимальным периодом наблюдения 6 мес.

Надир ПСА после 6 мес наблюдения был определен у 212 пациентов и составил 1,8 нг/мл. Однако после 1-й процедуры достижение надира ПСА может занимать 12–18 мес.

Вlana и соавт. опубликовали результаты HIFU-терапии у 146 пациентов со средним периодом наблюдения 22,5 мес [20]. Средний уровень ПСА до лечения составлял 7,6 нг/мл; надир ПСА через 3 мес составил 0,07 нг/мл. Однако через 22 мес медиана ПСА составила 0,15 нг/мл. У 93,4 % из 137 мужчин, данные которых были доступны для анализа, по результатам контрольной биопсии не было выявлено рака. Надир ПСА имел сильную корреляцию с частотой развития рецидива ($p < 0,001$) [21]. У пациентов с надиром ПСА 0,0–0,2 нг/мл частота рецидива составила всего 11 % по сравнению с 46 % у пациентов с надиром ПСА 0,21–1,00 нг/мл и 48 % при надире ПСА > 1,0 нг/мл. Недавно авторы опубликовали новые результаты, представив данные по 163 пациентам с клинически локализованным РПЖ. В течение

4,8 ± 1,2 года наблюдения 5-летняя актуриальная безрецидивная выживаемость составила 66 %, при этом спасительная терапия потребовалась 12 % пациентов [22].

В другом исследовании HIFU-терапию провели 517 пациентам с локализованным или местно-распространенным РПЖ [23].

В соответствии с рекомендациями Phoenix по ЛТ биохимический провал определяется как повышение надира ПСА на 2 нг/мл. После медианы наблюдения 24 мес ВСБР для всей когорты составила 72 %. Показатели 5-летней ВСБР у пациентов с РПЖ стадии Т1с, Т2а, Т2b, Т2с и Т3 составили 74, 79, 72, 24 и 33 % соответственно ($p < 0,0001$). Пятилетняя ВСБР у пациентов с РПЖ групп низкого, промежуточного и высокого риска составила 84, 64 и 45 % соответственно ($p < 0,0001$). Семилетняя ВСБР у пациентов, которым проводили/не проводили неoadъювантную ГТ составила 73 и 53 % ($p < 0,0001$) соответственно. У 33 (28,9 %) из 114 пациентов с нормальной эректильной функцией до лечения она осталась сохраненной после HIFU-терапии.

11.3.2. Осложнения HIFU-терапии

Острая задержка мочи представляет собой одно из наиболее частых осложнений HIFU-терапии и развивается почти у всех пациентов, требуя наложения эпицистостомы на период от 12 до 35 дней [16–18]. Стрессовое недержание мочи I–II степени развивается примерно у 12 % пациентов. Часто в последующем необходимо выполнять ТУР ПЖ или ТУР шейки мочевого пузыря для разрешения инфравезикальной обструкции, и иногда их приходится выполнять во время HIFU. Послеоперационная эректильная дисфункция развивается приблизительно у 55–70 % пациентов.

11.4. Фокальная терапия РПЖ

На протяжении последних 2 десятилетий наблюдается тенденция к ранней диагностике РПЖ, что связано с более высокой информированностью общества и врачей, в результате чего принята официальная и неофициальная стратегия скрининга. Она оказала влияние на выявление РПЖ меньшего размера на ранних стадиях, когда рак занимает всего 5–10 % объема ПЖ, чаще всего с унифокальным или унилатеральным поражением [24–26].

Большинство современных методов фокальной терапии основаны на технологии абляции ткани – криотерапии, HIFU или фотодинамической терапии. Три группы исследователей предлагают оставлять непораженную опухолью ткань ПЖ в надежде сохранить функции мочеполовой системы и излечить РПЖ [27–29]. Хотя фокальная терапия в настоящее время не признана стандартным методом лечения локализованного РПЖ, она является наиболее перспективным подходом в будущем.

11.4.1. Долечебная оценка пациентов

Высокая частота случайных и систематических ошибок, получаемых при биопсии под ТРУЗИ-контролем, означает, что такая методика недостаточно точная для отбора кандидатов на фокальную терапию. Современный стандарт обследования мужчин, рассматривающих фокальную терапию, – это трансперинеальная биопсия ПЖ с использованием шаблона [30, 31]. При использовании шаблона с шагом 5 мм этот метод позволяет подтвердить и исключить наличие фокуса РПЖ объемом 0,5 и 0,2 см³ с 90 % достоверностью [32]. Таким образом, можно точно установить анатомическую локализацию индексного фокуса, определяемого как наиболее агрессивный очаг РПЖ.

11.4.2. Отбор пациентов на фокальную терапию

Первичной целью лечения должно быть устранение определяемой и биологически агрессивной опухоли. Однако, хотя фокальная терапия обычно представляет собой однократную процедуру, пациенты должны знать о том, что в дальнейшем им может потребоваться дополнительное лечение.

На основании опубликованных данных предложены следующие критерии для отбора возможных кандидатов для проводимых клинических исследований по фокальной терапии.

- В идеале кандидатам на фокальную терапию необходимо проводить трансперинеальную шаблонную биопсию с картированием. Однако в специализированных центрах приемлемы и современные методы мультимодальной МРТ с ТРУЗИ-биопсией.
- Фокальную терапию необходимо проводить только пациентам с РПЖ групп низкого и промежуточного риска с клинической стадией ≤ cT2a и радиологической стадией ≤ cT2b.
- Необходимо с осторожностью консультировать пациентов, которым ранее выполняли операции на ПЖ, потому что недоступны данные по функциональным или онкологическим результатам. Пациенты, которым проводили ДЛТ ПЖ, фокальная терапия противопоказана.
- Необходимо информировать пациентов о том, что данный вид лечения остается экспериментальным и что может возникнуть необходимость в повторном прохождении лечения.

11.5. Краткие рекомендации по экспериментальным методам лечения клинически локализованного РПЖ

Рекомендации	СР
Криоабляция переходит из исследуемого метода лечения в возможную альтернативную терапию пациентов, которым не показана операция, или при ожидаемой продолжительности жизни < 10 лет	С
Все другие минимально инвазивные методы лечения, такие как HIFU, микроволновая или электрохирургия, – по-прежнему экспериментальные или исследовательские. Для всех этих методов требуется более длительное наблюдение, чтобы оценить их истинную роль в лечении РПЖ	
Фокальная терапия РПЖ только начинает разрабатываться и не может быть рекомендована в качестве альтернативного метода лечения вне рамок клинических исследований	С

СР – степень рекомендации.

11.6. Литература

- 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>
- Rees J, Patel B, Macdonagh R, et al. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004 Apr;93(6):710–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
- Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004 Jan;93(1):14–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
- Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, et al. 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>
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. 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>
- Long JP, Bahn D, Lee F, et al. Five-year retrospective, multi-institutional 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>
- Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali et al. 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>
- Han K, Cohen J, Miller R, et al. 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>
- Bahn DK, Lee F, Baldalament R, et al. 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>
- Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, et al. 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>
- De la Taille A, Benson MC, Bagiella E, et al. 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>
- 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>
- Onik G, Narayan P, Vaughan D, et al. 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>
- Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, et al. 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>
- Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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 показали эффективность хирургической кастрации и терапии эстрогенами при прогрессировании метастатического РПЖ. Они впервые установили чувствительность РПЖ к андрогенной депривации [1, 2].

После первых исследований Huggins и Hodges стратегии подавления андрогенов стали основными в лечении распространенного РПЖ. Однако совсем недавно стала наблюдаться тенденция к росту применения ГТ у более молодых пациентов с более ранними стадиями (без метастазов) или рецидивом РПЖ после радикального лечения как монотерапии 1-й линии или как части мультимодального лечения [3].

Даже если ГТ позволяет эффективно устранять симптомы метастатического РПЖ, до настоящего времени не получено убедительных данных о том, что она увеличивает продолжительность жизни.

12.1.1. Основы гормонального контроля ПЖ

Клетки ПЖ физиологически зависят от андрогенов, которые стимулируют их рост, функцию и пролиферацию. Тестостерон, хотя и не считается канцерогенным, играет существенную роль в регулировании механизма роста и развития опухолевых клеток [4]. Основным органом, продуцирующим большинство андрогенов у мужчин, являются яички, и только 5–10 % андрогенов (андростендион, дигидроэпиандростерон и дигидроэпиандростерона сульфат) синтезируются надпочечниками.

Секреция тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадальной осью. Гипоталамический релизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) стимулирует синтез клетками переднего гипофиза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. ЛГ стимулирует синтез тестостерона клетками Лейдига, расположенными в яичках. В клетках ПЖ тестостерон под действием фермента 5- α -редуктазы превращается в 5- α -дигидротестостерон (ДГТ), который обладает в 10 раз большей активностью, чем тестостерон [5]. В периферических клетках циркулирующий тестостерон ароматизируется и превращается в эстрогены, которые вместе с циркулирующими андрогенами оказывают отрицательный обратный эффект на секрецию гипоталамусом ЛГРГ.

Отсутствие андрогенной стимуляции клеток ПЖ приводит к их апоптозу (запрограммированной клеточной смерти). Любой вид лечения, который вызывает подавление активности андрогенов, относится к андрогенной депривации.

12.1.2. Различные виды ГТ

Андрогенную депривацию можно вызвать:

- подавлением секреции андрогенов яичками путем хирургической или медикаментозной кастрации или
- ингибированием действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов в клетках ПЖ, используя конкурентные ингибиторы – антиандрогены.

Кроме того, эти 2 метода андрогенной депривации можно комбинировать для достижения так называемой максимальной (или полной) андрогенной блокады (МАБ).

12.2. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (кастрация)

12.2.1. Кастрационный уровень

Хирургическая кастрация до сих пор считается «золотым стандартом» ГТ, в сравнении с которой оценивается эффективность всех остальных методов. Удаление яичек, являющихся основным источником андрогенов, приводит к достоверному снижению уровня тестостерона и вызывает гипогонадизм, хотя при этом и сохраняется очень низкий уровень тестостерона (известный как кастрационный уровень).

Стандарт для кастрационного уровня < 50 нг/дл. Он был установлен более 40 лет назад, когда возможности его определения в крови были ограничены. Однако, по данным современных методов, использующих технологию хемилюминесценции, уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [6]. В связи с этим критерии кастрации пересмотрены, и некоторые авторы предлагают более точный уровень < 20 нг/дл.

12.2.2. Двусторонняя орхидэктомия

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

Основной недостаток орхидэктомии состоит в том, что она оказывает отрицательное психологическое влияние: некоторые мужчины считают ее оскорбительной и недопустимой. Кроме того, она необратима и не позволяет проводить интермиттирующее лечение. В последнее время двусторонняя орхи-

дэктомия применяется реже, возможно, из-за увеличения процента выявляемых случаев РПЖ на более ранних стадиях и появления не менее эффективных методов фармакологической кастрации [8].

12.3. Эстрогены

Эстрогены имеют несколько механизмов действия:

- снижение секреции ЛГРГ по механизму отрицательной обратной связи;
- инактивация андрогенов;
- прямое подавление функции клеток Лейдига;
- прямое цитотоксическое действие на клетки эпителия ПЖ (только в исследованиях *in vitro*) [9].

12.3.1. Диэтилстилбэстрол (ДЭС)

ЭС – наиболее часто применяемый эстроген у пациентов с РПЖ. В ранних исследованиях, проведенных группой VACURG [10], изучали пероральный прием ДЭС в дозе 5 мг/сут (так как эта доза применялась для МАБ). Однако такая дозировка вызывает высокую частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности из-за эффекта первого прохождения через печень и формирования тромбогенных метаболитов. Поэтому в последующем изучали эффективность более низких доз для перорального приема (1 и 3 мг) [11]. Оба режима дозирования имеют сопоставимую с двусторонней орхидэктомией эффективность, хотя ДЭС в дозе 3 мг также имеет высокую кардиотоксичность. Тем не менее, хотя при приеме ДЭС в дозе 1 мг развивалось намного меньше нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем при дозе 5 мг, риск осложнений все равно было достоверно выше, чем после хирургической кастрации. Из-за этих проблем и появления аналогов ЛГРГ и антиандрогенов до недавнего времени терапия ДЭС применялась значительно реже.

12.3.2. Возобновление интереса к эстрогенам

Существует 3 основные причины возобновления интереса к использованию эстрогенов для лечения РПЖ.

1. Аналоги ЛГРГ дают большое число тяжелых побочных эффектов и их длительное массовое применение является дорогостоящим, тогда как эстрогены снижают уровень тестостерона и не вызывают снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушения когнитивной функции [12] (уровень доказательности 3).
2. В исследованиях II фазы, в ходе которых пациенты с диагностированным гормонорефрактерным РПЖ (ГРРПЖ) получали эстрогеновые препараты (ДЭС, ДЭС-дифосфонат), показатель снижения уровня ПСА составил 86 %.
3. Недавно был обнаружен новый эстрогеновый рецептор- β (ER- β), который, как считают, играет важную роль в онкогенезе РПЖ [9].

12.3.3. Стратегии для снижения частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии эстрогенами

Для предотвращения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются основным недостатком терапии эстрогенами, применяются 2 основные стратегии:

- парентеральное введение – тем самым избегается эффект первого прохождения через печень;
- препараты, обладающие кардиовазопротекторным действием.

В проспективном рандомизированном исследовании Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5, в которое было включено более 900 пациентов с метастатическим РПЖ, сравнивали парентеральные эстрогены (полиэстрадиола фосфат) и МАБ (орхидэктомия или аналог ЛГРГ + флутамид). Не было показано достоверных различий между группами в канцер-специфической и общей выживаемости, а в группе пациентов, получавших эстрогены, не отмечалось достоверного повышения риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако у пациентов, получавших эстрогены, была достоверно выше частота нелетальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно связанных с ишемией и сердечной недостаточностью [13, обновленные результаты – 14].

Кроме того, в 3 недавно проведенных некрупных исследованиях II фазы были выявлены тромбозоболоческие осложнения у пациентов с распространенным или ГРРПЖ. В ходе исследований оценивали эффективность комбинации ДЭС (1 или 3 мг/сут) с низкими дозами варфарина натрия (1 мг/сут) или низкими дозами аспирина (75–100 мг/сут), для профилактики развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [15–17].

12.3.4. Выводы

ДЭС представляет собой один из классических методов ГТ. Его эффективность была показана много лет назад, и недавно метаанализ подтвердил, что она сравнима с двусторонней орхидэктомией [18] (уровень доказательности 1a). Однако все еще остаются проблемы со значительными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы, даже при низких дозах ДЭС. Необходимо по-

лучить больше данных, прежде чем эстрогены вновь будут применяться в клинической практике как препараты 1-й линии.

12.4. Аналоги ЛГРГ

При распространенном РПЖ в течение уже более 15 лет используются аналоги ЛГРГ длительного действия (бузерелин, гозерелин, лейпрорелин и трипорелин), и в настоящее время они являются основной формой ГТ [3, 19]. Данные препараты представляют собой синтетические аналоги ЛГРГ, в основном вводимые как депо-инъекции 1 раз в 1, 2, 3 или 6 мес. Они первоначально стимулируют ЛГРГ-рецепторы, вызывая транзиторное повышение выброса ЛГ и ФСГ. Это, в свою очередь, вызывает повышение синтеза тестостерона («волны» тестостерона или эффект «вспышки»), которое начинается через 2–3 дня после первой инъекции и продолжается в течение примерно первой недели от начала терапии [20].

12.4.1. Достижение кастрационного уровня

Постоянное действие аналогов ЛГРГ постепенно приводит к снижению регуляции ЛГРГ-рецепторов. Это вызывает подавление секреции ЛГ и ФСГ в гипофизе и синтеза тестостерона, поэтому его уровень снижается до кастрационного обычно в течение 2–4 нед [21, 22]. Тем не менее примерно у 10 % пациентов, получающих аналоги ЛГРГ, не достигается кастрационный уровень тестостерона [23]. Этот процент повышается до 15 %, если считать порогом кастрационного уровня 20 нг/дл.

В недавнем метаанализе, в котором сравнивали ГТ 1 препаратом при распространенном РПЖ, было показано, что аналоги ЛГРГ имеют сравнимую эффективность с орхидэктомией и ДЭС [18] (уровень доказательности 1a). Эти данные ставят под сомнение клиническое значение понижения кастрационного уровня тестостерона с 50 до 20 нг/дл. Кроме того, хотя вывод был сделан на основе непрямого сравнения, все используемые аналоги ЛГРГ одинаково эффективны [18] (уровень доказательности 3).

12.4.2. Эффект «вспышки»

На сегодня аналоги ЛГРГ стали стандартом ГТ, поскольку они позволяют избежать физического и психологического дискомфорта, связанного с орхидэктомией, и не вызывают осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как терапия ДЭС. Однако основной проблемой, связанной с приемом аналогов ЛГРГ, является потенциально пагубное воздействие, связанное с эффектом «вспышки» у пациентов с распространенным РПЖ, который проявляется повышением боли в костях, остро развивающейся инфравезикальной обструкцией, пострениальной почечной недостаточностью, компрессией спинного мозга и летальными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, связанными с состоянием гиперкоагуляции.

В недавнем обзоре [24] авторы пришли к заключению, что необходимо отличать клинические «вспышки» от более частых биохимических (повышение уровня ПСА) и даже радиологических признаков прогрессирования при отсутствии симптомов заболевания. В этом обзоре также показано, что пациенты с риском развития клинических «вспышек» — это в подавляющем большинстве случаев больные с клиническими проявлениями костных метастазов большого объема, которые составляют всего 4–10 % всех пациентов со стадией M₁.

Терапия антиандрогенами

Сопутствующая терапия антиандрогенами снижает частоту клинического прогрессирования, но полностью не исключает возможности ее возникновения. Необходимо начинать прием антиандрогенов в тот же день, когда проводится 1-я инъекция аналога ЛГРГ, и продолжать в течение 2 нед.

Однако у пациентов с угрозой развития компрессии спинного мозга для немедленного снижения тестостерона до кастрационного уровня необходимо использовать другие стратегии, такие как двусторонняя орхидэктомия или применение антагонистов ЛГРГ. Кроме этой группы пациентов, клиническое влияние эффекта «вспышки» неизвестно.

Мини-вспышки при длительном курсе аналогов ЛГРГ

При длительном применении аналогов ЛГРГ также наблюдаются мини-вспышки, однако их клинический эффект не изучен.

12.5. Антагонисты ЛГРГ

В противоположность аналогам ЛГРГ антагонисты конкурентно связываются с рецепторами ЛГРГ в гипофизе. В результате этого быстро снижается уровень ЛГ, ФСГ и тестостерона без развития «вспышек». С учетом более желательного механизма действия терапия антагонистами ЛГРГ считалась очень перспективной. Однако по практическим причинам клинические исследования почти не проводились. Многие антагонисты ЛГРГ вызывают, кроме того, серьезные аллергические реакции, опосредованные гистамином, и до недавнего времени не существовало депо-форм этих препаратов.

12.5.1. Абареликс

В 2 недавно опубликованных многоцентровых исследованиях II фазы сравнивали антагонист ЛГРГ абареликс с аналогом ЛГРГ лейпрорелином ацетатом [25] и с МАБ [26] у пациентов с метастатическим или рецидивным РПЖ. В обоих исследованиях не показано различий в достижении и поддержании кастрационного уровня тестостерона и в снижении уровня ПСА. В группе абареликса не наблюдался эффект биохимических «вспышек», а общая частота тяжелых нежелательных явлений (включая аллергические реакции) была идентичной во всех лечебных группах. Данные по основным критериям выживаемости и безопасности при длительном применении пока не получены.

Федеральная служба по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) недавно одобрила клиническое применение абареликса, но только при метастатическом РПЖ и РПЖ с клиническими проявлениями, когда нет альтернативных вариантов лечения [27].

12.5.2. Дегареликс

Дегареликс – другой антагонист ЛГРГ, который показал обнадеживающие предварительные результаты при п/к введении 1 раз в месяц. После исследований II фазы [28] в ходе крупного рандомизированного исследования для подтверждения не меньшей эффективности и определения оптимальной дозы ($n = 610$) сравнивали 2 режима дозирования дегареликса с лейпрорелином по 7,5 мг 1 раз в месяц [29]. По заключению исследователей в 1-й месяц терапии стандартная доза дегареликса должна составлять 240 мг, с последующим применением инъекций по 80 мг ежемесячно. В группе дегареликса более чем у 95 % пациентов был достигнут кастрационный уровень тестостерона на 3-й день терапии, при этом наблюдалось быстрое снижение уровня ПСА на 14-й день. Аллергические реакции не наблюдали. Через 1 год показатели по основному критерию (уровень тестостерона $< 0,5$ нг/мл при каждом ежемесячном измерении) были одинаковыми во всех 3 лечебных группах. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса была боль при введении (средней или легкой степени), отмеченная у 40 % пациентов, преимущественно после первой инъекции.

12.5.3. Выводы

В целом применение данной группы препаратов представляется перспективным, но нужно намного больше данных для подтверждения их преимущества перед аналогами ЛГРГ. Необходимо провести исследования для подтверждения предварительных выводов о большей эффективности по сравнению с лейпрорелином. Антагонисты ЛГРГ доступны только в виде 1-месячных депо-форм, тогда как лейпрорелин доступен в виде 3- и 6-месячными депо-форм. Подавление первоначальных «вспышек» при помощи монотерапии имеет клиническое значение только у некоторых пациентов с клиническими проявлениями с метастатическим РПЖ. Необходимо подтвердить эффективность при длительном применении, так как в большинстве доступных исследований период наблюдения составлял 1 год.

12.6. Антиандрогены

Антиандрогены конкурентно ингибируют рецепторы тестостерона и ДГТ в ядрах клеток ПЖ, что вызывает апоптоз и ингибирование роста РПЖ [30].

Эти пероральные препараты классифицируются в зависимости от своей химической структуры на стероидные, например ципротерона ацетат (ЦПА), мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат и нестероидные или чистые (нилутамид, флутамид и бикалутамид). Оба класса конкурентно связываются с андрогеновыми рецепторами. Это единственный механизм действия нестероидных антиандрогенов, но кроме него стероидные антиандрогены обладают также гестагенными свойствами за счет центрального ингибирования функции гипофиза. Вследствие этого нестероидные антиандрогены не снижают уровень тестостерона, который сохраняется на нормальном или даже немного повышенном уровне.

12.6.1. Стероидные антиандрогены

Эти препараты – синтетические производные гидроксипрогестерона. Кроме периферического блокирования андрогеновых рецепторов они обладают гестагенными свойствами и снижают выброс гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), а также подавляют активность коры надпочечников. При высоких дозах мегестрола ацетат оказывает цитотоксическое действие. Поскольку стероидные антиандрогены вызывают снижение уровня тестостерона, основные фармакологические побочные эффекты заключаются в потере либидо и эректильной дисфункции, при этом гинекомастия встречается достаточно редко. Нефармакологические побочные эффекты включают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (4–40 % для ЦПА) и гепатотоксичность.

12.6.1.1. Ципротерона ацетат (ЦПА)

ЦПА был первым антиандрогеном, одобренным для применения, и он наиболее широко применяется. Однако он наименее изучен, и на многие вопросы о его применении не получено ответов, например, не проводили сравнение со стандартными формами кастрации, хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ.

Сравнение ЦПА с медикаментозной кастрацией

Было проведено только 1 рандомизированное исследование [31], в ходе которого сравнивали ЦПА со стандартной ГТ (медикаментозной кастрацией). Пациенты в группе А (отсутствие противопоказаний к ДЭС) были рандомизированы в группы терапии ЦПА, гозерелином или ДЭС, а пациенты в группе В (с противопоказаниями к ДЭС) были рандомизированы в группы терапии ЦПА или гозерелином. В группе А у пациентов, принимавших ЦПА, была достоверно более низкая медиана общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию гозерелином; при коррекции по исходным характеристикам это различие сохранилось.

Было проведено 2 других исследования по монотерапии ЦПА, однако в одном из них не было представлено данных по выживаемости [32], а в другом использовали нестандартные комбинации ДЭС и медроксипрогестерона [33], поэтому на основании этих данных сложно сделать какие-либо окончательные выводы о сравнительной эффективности ЦПА и кастрации.

Режим дозирования ЦПА

В связи с тем, что исследования по определению дозы при монотерапии ЦПА не проводились, наиболее эффективный режим дозирования пока не установлен. Хотя ЦПА имеет относительно длительный период полувыведения (31–41 ч), он обычно назначается в режиме 2- или 3-кратного приема по 100 мг [34].

Сравнительные исследования ЦПА и флутамида

Данные единственного исследования по сравнению антиандрогенов в режиме монотерапии были недавно опубликованы EORTC. В заключительном анализе протокола Protocol 30 892 (рандомизированного исследования, включавшего 310 пациентов с метастатическим РПЖ, в котором сравнивали ЦПА с флутамидом) при среднем периоде наблюдения 8,6 года не было показано различий в канцер-специфической или общей выживаемости, хотя исследованию не хватило статистической мощности [35] (уровень достоверности 1b).

12.6.1.2. Мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат

Относительно этих 2 препаратов очень мало данных. Результаты ранних исследований по мегестролу ацетату показали симптоматический ответ и небольшое преимущество в клиническом ответе, но у пациентов с метастатическим РПЖ, которые до этого не получали лечения [36–38] и в меньшей степени у пациентов с ГРПЖ [39]. Недавнее исследование не подтвердило наличие достоверного дозозависимого эффекта. В целом низкая эффективность мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата не позволяет рекомендовать их для 1-й или 2-й линии ГТ.

В единственном проспективном исследовании EORTC 30761 [41], в ходе которого оценивали медроксипрогестерона ацетат в качестве первичной терапии у пациентов с распространенным (M0–1) РПЖ, 236 пациентам назначали ЦПА, ДЭС или медроксипрогестерона ацетат. Хотя не было выявлено различий в канцер-специфической и общей выживаемости между ЦПА и ДЭС, терапия медроксипрогестероном ацетатом имела менее благоприятное течение с более низкой выживаемостью и меньшим временем до прогрессирования, чем при терапии ЦПА или ДЭС.

12.6.2. Нестероидные антиандрогены

В связи с более высоким качеством жизни и комплаентностью по сравнению с кастрацией растет использование нестероидных антиандрогенов в режиме монотерапии. Они не подавляют секрецию тестостерона, поэтому при терапии антиандрогенами сохраняется либидо, общее физическое самочувствие и МПКТ [42]. Хотя препараты данной группы не сравнивались напрямую в режиме монотерапии, выявлено, что у 3 доступных нестероидных антиандрогенов идентичны тяжесть фармакологических побочных эффектов, особенно гинекомастии, болезненность молочных желез и горячих приливов. Однако существуют различия в нефармакологических побочных эффектах, при этом у бикалутамида более благоприятный профиль безопасности и переносимости, чем у нилутамида и флутамида [43]. Все 3 препарата оказывают гепатотоксическое действие, поэтому необходимо регулярно контролировать уровень ферментов печени.

12.6.2.1. Нилутамид

До настоящего времени не проводились исследования по сравнению монотерапии нилутамидом с кастрацией или другими антиандрогенами [44].

В ходе единственного проведенного несравнительного исследования, включавшего 26 пациентов с РПЖ стадии M1, которые получали ежедневно нилутамид по 100 мг 3 раза в сутки, только у 38,5 % пациентов был получен объективный ответ. Медиана ВВП составила 9 мес, а медиана общей выживаемости – 23 мес [45].

Результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования 457 пациентов с РПЖ стадии M1 показали достоверное повышение канцер-специфической и общей выживаемости

в группе орхидэктомии и нилутамида по сравнению с группой орхидэктомии и плацебо [46]. Недавно была показана эффективность применения нилутамида как 2-й линии ГТ при ГРПЖ [47, 48].

Нефармакологические побочные эффекты включают расстройства зрения (замедленная адаптация к темноте), непереносимость алкоголя, тошноту, гепатотоксичность и интерстициальную пневмонию. Последнее осложнение, хотя и крайне редкое, может представлять угрозу для жизни и является специфическим для нилутамида. Нилутамид не одобрен для применения в режиме монотерапии.

12.6.2.2. Флутамид

Флутамид был первым нестероидным антиандрогеном, доступным для клинического применения. Хотя его использование в качестве монотерапии изучалось более 20 лет, не было проведено исследований по подбору оптимальной дозы с учетом принятых в настоящее время основных целей (например, снижение уровня ПСА). Флутамид – это пролекарство, и период полувыведения его активных метаболитов составляет 5–6 ч, поэтому для поддержания терапевтических концентраций его необходимо принимать 3 раза в день. Рекомендуемая суточная доза составляет 750 мг [34].

Ранними исследованиями II фазы была показана эффективность флутамида в лечении распространенного РПЖ, несмотря на то что нельзя провести корреляцию полученных показателей ответа с рекомендованными в настоящее время основными критериями. Основным преимуществом, определенным в этих исследованиях, было сохранение сексуальной функции, которая была не нарушена у 80 % пациентов без эректильной дисфункции до лечения [49–52]. Эти показатели не были подтверждены результатами вышеупомянутого исследования EORTC 30892 [35], в ходе которого не более чем у 20 % пациентов, получавших флутамид, сохранялась сексуальная активность через 7 лет терапии.

Хотя проведено несколько исследований III фазы, их результаты трудно интерпретировать из-за некоторых несоответствий, таких как использование нестандартных комбинаций, короткий период наблюдения и недостаточная статистическая мощность. Среди этих исследований, только в 2 рандомизированных исследованиях III фазы, в ходе которых сравнивали монотерапию флутамидом со стандартной терапией (МАБ) [54] и орхидэктомией [55], были представлены данные по выживаемости пациентов с распространенным РПЖ. В обоих исследованиях не подтвердились достоверные различия в общей выживаемости у пациентов с уровнем ПСА < 100 нг/мл в группе флутамида и группе кастрации [53]. При более высоком уровне ПСА эффективность флутамида была ниже. Однако обоим исследованиям не хватило статистической мощности. С интересом ожидаются результаты продолжающегося исследования, проводимого в Швеции, в котором 700 пациентов с РПЖ стадии M₁ рандомизированы в группу флутамида (по 250 мг 3 раза в сутки) или группу МАБ [42]. К нефармакологическим побочным эффектам флутамида относятся диарея и гепатотоксичность (иногда с летальным исходом).

12.6.2.3. Бикалутамид

Исследования по подбору оптимальной дозы бикалутамида

В ходе ранних исследований по монотерапии бикалутамидом использовали дозу 50 мг, одобренную для применения по схеме МАБ. Несмотря на клиническую эффективность бикалутамида в такой дозе, при терапии в дозе 50 мг/сут показатели общей выживаемости ниже, чем при кастрации (медиана различия 97 дней) [55]. В последующих исследованиях по подбору оптимальной дозы установлено, что в дозе 150 мг 1 раз в сутки бикалутамид также снижает уровень ПСА, как и кастрация, и при этом сохраняется хороший профиль переносимости [56]. Таким образом, для дальнейших исследований по первичной и адьювантной монотерапии была выбрана дозировка 150 мг.

Первичная монотерапия бикалутамидом

Бикалутамид в дозе 150 мг/сут сравнивали с медикаментозной или хирургической кастрацией в 2 крупных проспективных, рандомизированных исследованиях с идентичными протоколами, включавших в общей сложности 1435 пациентов с местно-распространенным РПЖ стадии M0 или M1 [57]. Объединенный анализ показал следующее.

- У пациентов с РПЖ стадии M1 общая выживаемость была достоверно выше в группе кастрации, хотя различие в медиане выживаемости между группами составило всего 6 нед [57]; вторичный анализ показал, что монотерапия бикалутамидом дает преимущество в выживаемости только у пациентов с относительно невысоким уровнем ПСА (≤ 400 нг/мл) до начала терапии [58].
- У пациентов с РПЖ стадии M0 ($n = 480$), по данным анализа Каплана–Майера, не выявлено достоверного различия в общей выживаемости [59]: медиана выживаемости 63,5 мес в группе бикалутамида и 69,9 мес в группе кастрации.

В 2 менее крупных рандомизированных исследованиях сравнивали высокие дозы бикалутамида с МАБ. В 1-м исследовании ($n = 251$, преимущественно со стадией M1) не отмечено различий в общей выживаемости [60]. Во 2-м исследовании ($n = 220$, со стадиями M0 и M1) не было выявлено различия в общей выживаемости в группах пациентов с РПЖ низкой или умеренной степени злокачественности [61] (уровень доказательности 1b).

Однако обоим исследованиям не хватило статистической мощности, а результаты первого из них еще не полностью опубликованы.

Адьювантная терапия бикалутамидом

В настоящее время проводится программа ЕРСР, включающая 3 различных исследования (исследования 23, 24 и 25), схожие по дизайну. Программа включает 8113 пациентов по всему миру, и в ней оцениваются эффективность и переносимость высоких доз (150 мг/сут) бикалутамида на фоне плацебо, которые применяются в дополнение к стандартному лечению 1-й линии (РПЭ, ДЛТ и выжидательная тактика) при локализованном (T_{1-2} , N_{0-x}) или местно-распространенном РПЖ (Т3–4, любая стадия N или любая стадия T N+). Первый обобщенный анализ результатов показал, что при медиане наблюдения 3 года бикалутамид в адьювантном режиме снижает риск объективного прогрессирования рака на 42 % по сравнению с контрольной группой [62].

После медианы наблюдения 5,4 года положительный эффект терапии бикалутамида отмечен только у пациентов с местно-распространенным РПЖ (стадия M0). Бикалутамид достоверно повышает ВПП независимо от используемого метода стандартного лечения. Однако у пациентов с локализованным РПЖ, получавших бикалутамид на фоне плацебо, отмечена тенденция к снижению выживаемости [63]. При медиане наблюдения 7,4 года у пациентов с локализованным РПЖ адьювантная терапия бикалутамидом не приводила к улучшению ВПП, при этом наблюдалась тенденция к снижению выживаемости у пациентов, у которых она применялась в комбинации с выжидательной тактикой (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,99–1,37; $p = 0,07$).

По данным большинства недавно проведенных анализов групп пациентов, получавших бикалутамид, наблюдались общие результаты, схожие с исследованием ЕРСР 24 [64]. Бикалутамид достоверно повышает общую выживаемость у пациентов, которым проводили ДЛТ (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,44–0,95; $p = 0,03$), главным образом в связи с более низким риском канцер-специфической смерти. При приеме бикалутамида показана тенденция к повышению общей выживаемости у пациентов с местно-распространенным РПЖ, у которых применялась выжидательная тактика (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,66–1,01; $p = 0,06$). У пациентов в подгруппе РПЭ не было выявлено преимуществ в выживаемости [63].

Несмотря на то что в программе ЕРСР скомбинированы 3 исследования и она одна из крупнейших, проведенных с включением пациентов с РПЖ, трудно сделать четкие выводы по ее результатам, что связано с рядом несоответствий в протоколе [65].

- Три исследования, сгруппированные для анализа, были различны по составу пациентов: в исследовании 23 РПЭ была выполнена 80 % пациентам, в исследовании 25 – 13 %. Кроме того, в исследовании 23 продолжительность лечения составила 2 года, в исследованиях 24 и 25 терапию продолжали до прогрессирования РПЖ.
- Преимущество в общей выживаемости, показанное в группе ДЛТ, главным образом связано со снижением частоты осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, но не с преимуществом в канцер-специфической выживаемости, что не согласуется с другими исследованиями по аналогам ЛГРГ [66].
- Более того, исследованиям ЕРСР не хватило статистической мощности для оценки результатов лечения у пациентов с местно-распространенным РПЖ в отличие от исследований, проведенных Bolla [67] или Pilepich [68].
- При непосредственном анализе протокола были выявлены результаты, отличающиеся от общих результатов программы, например в исследовании ЕРСР 23 (80 % РПЭ, 19 % ДЛТ) [69]. При медиане наблюдения 7,7 года не было показано преимущества бикалутамида в ВПП (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,84–1,19; $p = 0,991$). Также между группами не отмечено различий в общей выживаемости. Преимущество в ВПП не выявлено даже после стратификации по стадиям РПЖ.
- Необходимо взвешивать преимущество в общей выживаемости с очень продолжительным (в основном непрерывным) применением бикалутамида в комбинации с ДЛТ в отличие от более короткого курса аналогами ЛГРГ (в большинстве исследований – от 6 мес до 3 лет).
- Несмотря на выявленное улучшение качества жизни, фактически эти результаты недостоверны, потому что ни в одном из исследований ЕРСР не использовали систематические, утвержденные опросники по качеству жизни. Данные по качеству жизни получены на основании только специфических анкет и ограниченной популяции. Наблюдаемое преимущество было достоверным только для физических возможностей и сексуального интереса (но не функции!). Для всех других составляющих качества жизни (эмоциональное самочувствие, активность, социальная функция, боль, ограничение сна и прикованность к постели) не было выявлено различий по сравнению с кастрацией [70]. Также важную проблему представляют проблемы с грудными железами, связанные с бикалутамидом, так как они в 16,4 % были причиной отмены терапии [71].

Отсутствие данных означает, что многие вопросы по бикалутамиду до сих пор остаются спорными, например тактика лечения при прогрессировании на фоне бикалутамида.

Кроме того, тенденция (пусть и статистически незначимая), свидетельствующая о снижении общей выживаемости у пациентов с локализованным РПЖ на фоне выжидательной тактики — это веский аргумент против использования бикалутамида в такой ситуации [63]. Механизм, на котором основано данное влияние, неизвестен.

Выводы о применении бикалутамида при первичной или адъювантной терапии

- Высокие дозы бикалутамида стали применять как альтернативу кастрации у пациентов с местно-распространенным РПЖ (M0), если целью лечения является ВПП, а также у отобранных по строгим показаниям и информированных пациентов с РПЖ стадии M1 с низким уровнем ПСА [72].
- Необходимо избегать применения бикалутамида у пациентов с локализованным РПЖ.
- Ожидаемое преимущество бикалутамида в качестве жизни перед кастрацией остается неподтвержденным.
- К преимуществу в выживаемости, наблюдаемому при адъювантной терапии бикалутамидом после ДЛТ у пациентов с местно-распространенным РПЖ, следует относиться с осторожностью, так как исследования ЕРСР не имели достаточной мощности по сравнению с исследованиями аналогов ЛГРГ. Поскольку не проводилось прямого сравнения между бикалутамидом и аналогами ЛГРГ в комбинации с ДЛТ, невозможно дать какие-либо рекомендации, так как последние должны быть основаны на достоверных результатах исследований, которые главным образом проводились по аналогам ЛГРГ.

Побочные эффекты бикалутамида

Нефармакологические побочные эффекты включают гинекомастию (70 %) и болезненность молочной железы (68 %), для их профилактики можно применять антиэстрогены [73–75], ДЛТ [76] или лечить, прибегая к мастэктомии или ДЛТ [77]. Однако по сравнению с аналогами ЛГРГ и, возможно, антагонистами ЛГРГ, бикалутамид не приводит к снижению МПКТ.

12.7. Комбинированная терапия

12.7.1. Максимальная андрогенная блокада

Хотя после кастрации уровень тестостерона снижается на 95 %, интрапростатическая андрогенная стимуляция поддерживается превращением циркулирующих андрогенов, синтезируемых в надпочечниках, в ДГТ в клетках ПЖ. Тем не менее действие андрогенов надпочечников можно блокировать добавлением антиандрогенов к хирургической или фармакологической кастрации, такая стратегия называется полной (максимальной или тотальной) андрогенной блокадой (МАБ).

В ходе многих исследований сравнивали МАБ и монотерапию, однако получены противоречивые данные [80]. Согласно результатам самых последних систематических обзоров и метаанализов при периоде наблюдения 5 лет МАБ дает небольшое преимущество в выживаемости (< 5 %) по сравнению с монотерапией [81–85] (уровень доказательности 1a). Однако в нескольких из крупнейших включенных исследований были методологические недостатки [86]. Остается неясным, важно ли это небольшое преимущество в выживаемости, если оно вообще есть, для клинической практики, поскольку оно наблюдается только у пациентов, получавших нестероидные антиандрогены [87], и появляется только через 5 лет наблюдения.

МАБ вызывает более тяжелые побочные эффекты со стороны ЖКТ, глаз и системы крови. Хотя терапия аналогами ЛГРГ и нестероидные антиандрогены характеризуются 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 комбинированным применением финастерида с нестероидными антиандрогенами. Финастерид снижает интрапростатический уровень ДГТ за счет ингибирования фермента 5- α -редуктазы, а антиандроген конкурентно блокирует связывание остаточного ДГТ с рецепторами. Это позволяет поддерживать уровень тестостерона в нормальных пределах для сохранения приемлемой сексуальной функции и качества жизни.

В нескольких исследованиях II фазы [88–92] оценивали комбинацию финастерида с флутамидом, применяемых вместе или последовательно, у пациентов с распространенным РПЖ или с биохимическим рецидивом, используя показатели ответа уровня ПСА в качестве критерия эффективности. Несмотря на небольшую выборку и короткий период наблюдения, почти у всех пациентов удалось добиться достоверного снижения уровня ПСА (на 96 % по сравнению с исходным уровнем при включении в исследование). Были опубликованы данные 1 исследования с длительным наблюдением и более четкими целями, включая время до кастрации (медиана 37 мес), выживаемость без рецидива КР РПЖ (медиана

48,6 мес) и общую выживаемость (65 % через 5 лет). Эти результаты показывают, что комбинированная терапия позволяет увеличить время до развития ГРПЖ до 4 лет [93].

Во всех перечисленных исследованиях сексуальная функция была сохранена у 55–86 % пациентов.

Эти предварительные данные делают минимальную андрогенную блокаду наиболее перспективным вариантом лечения для пациентов, которых больше всего беспокоит качество жизни. Однако пока не получены результаты наблюдения и более крупных контролируемых исследований, этот вариант терапии должен считаться экспериментальным.

12.7.3. Интермиттирующая и непрерывная ГТ

По пока еще неясным причинам длительная МАБ, которая вызывает апоптоз клеток ПЖ, не приводит к элиминации всей популяции злокачественных клеток. Таким образом, по истечению определенного периода времени (в среднем 24 мес) опухоль неизбежно прогрессирует, так как рост опухолевых клеток становится независимым от андрогенной стимуляции. В экспериментальных данных показано, что андрогеннезависимая прогрессия может развиваться вскоре после начала ГТ, совпадая с прекращением дифференцировки стволовых клеток под влиянием андрогенов [94]. Поэтому предположили, что при прекращении ГТ до прогрессирования андрогеннезависимых клеток любой последующий рост опухоли будет поддерживаться только пролиферацией андрогензависимых стволовых клеток. Следовательно, стволовые клетки будут вновь оставаться чувствительными к снижению уровня андрогенов. Таким образом, интермиттирующая андрогенная блокада (ИАБ) позволяет отсрочить развитие андрогеннезависимого клона. Другие возможные преимущества ИАБ включают сохранение качества жизни в периоды между циклами терапии и снижение стоимости лечения.

Результаты исследований II фазы

Недавно был опубликован подробный систематический обзор [95], после которого не было сообщений о новых исследованиях.

Согласно данным обзора, в нескольких исследованиях II фазы показана эффективность ИАБ у пациентов с метастатическим РПЖ или с биохимическим рецидивом [95]. Показатели снижения уровня ПСА и симптомов заболевания были сопоставимы с результатами МАБ. Тем не менее в эти исследования были включены гетерогенные группы пациентов, а также использовались различные пороги уровня ПСА при определении показаний к кастрации. Об этом следует помнить при оценке основных полученных данных.

- Большинство пациентов получали аналоги ЛГРГ в комбинации с антиандрогеном или без таковой.
- Интервалы между периодами лечения были достаточно стабильными.
- Во время первого цикла наблюдалась высокая частота восстановления уровня тестостерона, если оно оценивалось, но наблюдалась тенденция к ее снижению во время последующих циклов.
- Раннее развитие ГРПЖ отмечалось достаточно редко.
- Общая переносимость была приемлемой, и в некоторых случаях наблюдалось преимущество в качестве жизни, особенно в отношении сексуальной функции.

Эти данные свидетельствуют о потенциальной эффективности ИАБ. Тем не менее для подтверждения потенциального преимущества в выживаемости, выявленного в экспериментах на животных, требуется проведение рандомизированных исследований.

Рандомизированные контролируемые исследования

В целом в настоящее время проводится 8 рандомизированных исследований, но только по некоторым из них опубликованы промежуточные результаты. В большинство исследований включена гетерогенная популяция пациентов как с местно-распространенным, так и с метастатическим РПЖ. В 3 исследованиях включены только пациенты с метастатическим РПЖ, а в 2 – только пациенты с рецидивом рака. Два наиболее крупных исследования включают более чем по 1300 пациентов – в одном исследовании изучают пациентов с метастатическим РПЖ (SWOG 9346), а в другом – пациентов с рецидивом РПЖ после ДЛТ (SWOG JPR7).

Приводим небольшую выдержку из наиболее важных опубликованных данных этих исследований.

- В рамках исследования SWOG 9346 рандомизировали 1134 пациентов со стадией РПЖ D2 в группу интермиттирующей и непрерывной ГТ после 7-месячного индукционного курса ГТ со снижением уровня ПСА < 4 нг/мл. Предварительный анализ не показал достоверного различия в выживаемости между лечебными группами [96]. Было установлено, что снижение уровня ПСА до < 0,2 нг/мл, < 4 нг/мл и > 4 нг/мл является значимым прогностическим фактором в отношении выживаемости (13, 44 и 75 мес соответственно).
- В ходе другого исследования 75 пациентов были переведены на ИАБ после 9 мес ГТ, так как у них уровень ПСА составлял < 4 нг/мл или снизился не менее чем на 90 % от исходного уровня [97]. Повторный 9-месячный цикл ГТ повторяли при подъеме уровня ПСА > 20 нг/мл. При медиане наблюдения 134 мес 86 % пациентов были живы, при этом медиана выживаемости от первого цикла

ГТ составила 95 мес. Показатели 5-летней выживаемости, рассчитанной для пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, составили 100 и 70 % соответственно.

- В аналогичной популяции пациентов с идентичным протоколом лечения при среднем периоде наблюдения 47 мес не было показано различий в общей выживаемости и ВПП между 173 пациентами, рандомизированными в группу ИАБ и МАБ [98]. Ни в одной из лечебных групп не выявлено преимуществ в качестве жизни.
- Качество жизни после среднего периода наблюдения 66 мес не различалось и в другом рандомизированном исследовании, включавшем 366 пациентов, при терапии ЦПА [99].
- Данным единственного исследования, результаты которого в отношении рецидива после местного лечения оказались доступны, не хватило статистической мощности в связи с коротким периодом наблюдения. Тем не менее в нем также не наблюдалось различий в ВПП [100].

Смешанные группы пациентов

В исследованиях со смешанными группами пациентов были получены схожие результаты. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании ($n = 68$) со средним периодом наблюдения 31 мес [101] в группе ИАБ медиана продолжительности курса ГТ составила 9,5 мес, а медиана времени без терапии – 59,5 %. Медиана показателя 3-летнего прогрессирования была достоверно ниже в группе ИАБ (97 %), чем в группе непрерывной ГТ (38,9 %), что свидетельствует о том, что на фоне ИАБ ГРРПЖ развивается не раньше, чем на фоне непрерывной ГТ.

В рамках проспективного исследования, в которое было включено 478 пациентов с РПЖ стадии М1 (40 %) или N+ (N1–3) [102], 335 пациентов были рандомизированы в группу ИАБ после 6 мес МАБ при условии снижения уровня ПСА до < 4 нг/мл или более чем на 90 %. Средний исходный уровень ПСА в группе ИАБ составил 158 нг/мл, в группе МАБ – 139 нг/мл. В группе ИАБ лечение возобновляли при подъеме уровня ПСА > 10 нг/мл и прекращали при снижении < 4 нг/мл. Тем не менее при медиане наблюдения 50,5 мес не выявлено достоверного различия в медиане ВПП (16,6 мес в группе ИАБ и 11,5 мес в группе МАБ, $p = 0,17$) как между всеми группами, так и в подгруппах пациентов со стадией N+ и М1. В группе ИАБ 88 % пациентов не получали ГТ в течение более чем 50 % времени наблюдения, и у них уровень тестостерона возвращался к исходному в среднем через 70 дней после прекращения терапии.

Результаты исследования SEUG

К настоящему моменту наиболее крупным ($n = 766$) является опубликованное исследование, проведенное SEUG [103]. После 3-месячного индукционного цикла (ЦПА в течение 2 нед с последующими ежемесячным применением аналогов ЛГРГ + ЦПА) пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл или снижением на 80 % и более были рандомизированы в группу ИАБ или МАБ. У пациентов, получавших ИАБ, терапию возобновляли в соответствии с симптомами заболевания и повышением уровня ПСА. Основной целью исследования было время до прогрессирования. При медиане наблюдения 51 мес не было выявлено различий во времени до прогрессирования (ОР 0,81; $p = 0,11$) или общей выживаемости (ОР 0,99). Распространенность метастазов и уровень ПСА при рандомизации были взаимосвязаны со специфическими показателями смертности.

Кроме более частых побочных эффектов в группе МАБ, между группами не наблюдалось различий в общем качестве жизни. Тем не менее у пациентов в группе ИАБ отмечалось достоверное преимущество в сексуальной функции по сравнению с пациентами, получавшими МАБ (28 и 10 % сексуально активных пациентов через 15 мес после рандомизации соответственно).

Альтернативные режимы ИАБ

В недавно опубликованных данных рандомизированного исследования ($n = 129$) предлагается альтернативный режим ИАБ, включающий фиксированные 6-месячные циклы лечения (МАБ) и наблюдения [104]. В гетерогенной группе пациентов выбор тактики лечения не зависел от динамики уровня ПСА. После среднего периода наблюдения 44,8 мес не наблюдалось различий в общей, канцер-специфической выживаемости или ВПП. Между 2 группами также не отмечалось различий по качеству жизни, кроме того что в группе ИАБ частота применения анальгетиков и эректильная функция были выше.

Другие преимущества ИАБ

Не было показано, что ИАБ способствует удлинению времени до развития ГРРПЖ или повышению общей выживаемости. Этот вариант лечения хорошо принимается пациентами, урологами и онкологами. Хотя по результатам всех исследований, кроме одного [99], преимущество в качестве жизни меньше, чем ожидалось или отсутствует, ИАБ лучше переносится и в некоторых случаях дает преимущество в отношении сексуальной функции [102, 103]. К другим возможным преимуществам при длительном применении, которые до конца не подтверждены, относятся сохранение костной ткани [105], сохранение когнитивной функции и эмоционального состояния [106] и протективный эффект в отношении метаболического синдрома. В большинстве исследований наблюдается восстановление уровня тестостеро-

на [95], поэтому метод можно считать интермиттирующей кастрацией (а не только интермиттирующим приемом препаратов).

Критерии для прерывания и возобновления ГТ

Критерии определения необходимости прекращать или возобновлять ГТ установлены эмпирическим путем [95]. Оптимальные показания для ИАБ по-прежнему четко не определены [95, 106, 107], но она, возможно, наиболее эффективна у пациентов с местно-распространенным РПЖ или рецидивом рака (см. ниже). Достоверными считаются несколько положений [95, 108].

- ИАБ основана на интермиттирующей кастрации. Таким образом, при ее проведении следует использовать только те препараты, которые вызывают кастрацию.
- Остается неясным, можно ли применять аналоги ЛГРГ в режиме монотерапии, так как опубликованные данные основаны на результатах МАБ. Антагонисты ЛГРГ могут быть реальной альтернативой при условии, что будут получены достоверные результаты рандомизированных исследований.
- Первоначальный (индукционный) цикл должен продолжаться от 6 до 9 мес, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно.
- Лечение следует приостанавливать, только если пациент полностью удовлетворяет всем следующим критериям:
 - пациент хорошо информирован и имеет высокую комплаентность;
 - отсутствует клиническое прогрессирование, определяемое по изменению уровня ПСА, пороговый уровень которого был эмпирически установлен < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ или $< 0,5$ нг/мл при рецидиве РПЖ.
- После прекращения лечения необходимо тщательно наблюдать за пациентом, с проведением клинического обследования каждые 3–6 мес (чем выше стадия, тем чаще необходимо обследовать). Измерение уровня ПСА следует проводить в 1 лаборатории, чтобы достоверно отслеживать его динамику.
- Лечение возобновляется, если у пациента развивается клиническое прогрессирование или растет уровень ПСА выше предопределенного, эмпирически установленного порогового уровня (обычно 4 нг/мл при стадии M0 или 10–15 нг/мл при стадии M1) [106].
- В этом случае проводится курс теми же препаратами длительностью не менее 3–6 мес.
- Последующие циклы лечения следует проводить по той же схеме до появления первых признаков ГРРПЖ.

В заключение отметим, что в настоящее время ИАБ широко предлагается пациентам с РПЖ в различных клинических ситуациях, и ее больше не следует рассматривать как экспериментальный метод (уровень доказательности 2).

Продление периодов без терапии при ИАБ

Недавно были сделаны попытки увеличить продолжительность периодов без лечения при ИАБ. Хотя предлагались схемы с использованием финастерида [109], он никогда не применялся в рамках рандомизированных исследований, и его эффективность при РПЖ недавно поставлена под сомнение [110]. Вместо этого исследовались негормональные препараты, такие как ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или антиандрогены.

В первом предварительном исследовании [111] 44 пациента с рецидивом РПЖ после операции были рандомизированы в группу интермиттирующей монотерапии бикалутамидом и в группу комбинированной терапии бикалутамидом и эторикоксибом в периоды без терапии. При медиане наблюдения 62 нед было показано, что эторикоксиб имеет явное преимущество в удлинении периодов без терапии. Во 2-м исследовании с большим периодом наблюдения [112] 159 пациентов с рецидивом после местной терапии были рандомизированы в 2 группы лечения антагонистами ЛГРГ в течение 6 мес с последующим приемом плацебо или талидомида по 200 мг в день. При возникновении биохимической прогрессии был сделан переход между группами, с использованием такой же схемы приема. При использовании талидомида наблюдалось достоверное увеличение времени до биохимической прогрессии: недостоверное различие во время первого перерыва (15 и 9,6 мес), но значимое различие после перехода (17,1 и 6,6 мес, $p = 0,0002$). Эти данные не связаны с гормональным влиянием с учетом времени, за которое уровень тестостерона возвращался к нормальному после прекращения приема аналогов ЛГРГ. Полученные результаты оправдывают проведение более крупных исследований, так как даже при приемлемой переносимости талидомида у 47 % пациентов требуется снижение его дозы.

12.7.4. Ранняя и отсроченная ГТ

Остается спорным вопрос по оптимальному времени назначения ГТ у пациентов с распространенным РПЖ. Нужно ли проводить ГТ сразу же после диагностики местно-распространенного РПЖ и метаста-

тического РПЖ без симптомов заболевания или можно отложить ее до появления признаков и симптомов клинического прогрессирования? (Частично этот вопрос уже рассматривался в разд. 8.3.)

Сомнения по поводу положительного влияния ранней ГТ на выживаемость и качество жизни растут по причине отсутствия хорошо проведенных, рандомизированных, контролируемых исследований. Многие из исследований имеют методологические ошибки из-за небольшого числа пациентов и недостаточной статистической мощности, гетерогенности включенных пациентов с распространенным РПЖ (местно-распространенным, с поражением ЛУ или наличием отдаленных метастазов), и различий в проводимой ГТ и схеме наблюдения и используемых препаратах.

С учетом данных ограничений рекомендации по выбору ранней или отсроченной ГТ основывали на результатах 3 систематических обзоров литературы (один из которых является метаанализом). Согласно отчету, представленному Управлением политики и исследований в здравоохранении (АНСРР), в отдельных исследованиях, в которых ГТ была терапией 1-й линии, показано возможное преимущество в выживаемости на фоне ранней ГТ, при этом в обобщенном анализе не показано достоверных различий. Кроме того, отмечено, что андрогенная депривация экономически наиболее оправдана, если она проводится после появления у пациентов симптомов метастатического РПЖ [81,113].

В обзор библиотеки Кокран были включены данные 4 рандомизированных контролируемых исследований хорошего качества: VACURG I и II [10, 11], MRC [114] и ECOG 7887 [115], все они были проведены до введения ПСА-скрининга. В этих исследованиях, которые включали пациентов с распространенным РПЖ, сравнивали эффективность ранней и отсроченной ГТ, как в рамках терапии 1-й линии, так и в адьювантном режиме после РПЭ (но не после ДЛТ). Как показал анализ, ранняя андрогенная депривация достоверно снижает прогрессирование заболевания и частоту связанных с ним осложнений. Однако она не увеличивает канцер-специфическую выживаемость и дает относительно небольшое преимущество в общей выживаемости с абсолютным снижением риска на 5,5 % через 10 лет наблюдения [116].

С 2002 г. доказательства уровня 1, предполагающие проведение ранней ГТ у всех пациентов с РПЖ стадии pN+ после РПЭ, оспаривались по нескольким причинам. Некоторые из них рассматривались выше (см. разд. 9.7), например, влияние микрометастазов в 1 ЛУ [117], которое совсем не эквивалентно массивному поражению ЛУ, что было отмечено в исследовании Messing [116].

В недавно проведенном анализе, включавшем 719 пациентов из базы данных SEER, поставили под сомнение эффективность ранней ГТ у пациентов со стадией pN+ после РПЭ [118].

С появлением ПСА-анализа в исследовании EORTC 30891 [119] были получены такие же результаты, с крайне недостоверным преимуществом в общей и отсутствием преимущества в канцер-специфической выживаемости. Кроме того, достоверное преимущество наблюдалось только у молодых пациентов с высоким уровнем ПСА. В недавно опубликованных рекомендациях ASCO по начальной ГТ у пациентов с андрогенозависимым метастатическим, рецидивным или прогрессирующим РПЖ, сделанных на основании систематического обзора литературы, авторы пришли к заключению, что в настоящее время не может быть сделано рекомендаций относительно времени начала ГТ при распространенном РПЖ и отсутствии симптомов заболевания, пока не станут доступными данные исследований, в которых используются современные диагностические и биохимические анализы и стандартизированная схема наблюдения [72].

Согласно опубликованным данным метаанализов терапия является наиболее экономически оправданной, когда ее проводят с момента проявления симптомов заболевания. По данным исследовательского анализа, монотерапия антиандрогенами не дает преимуществ в выживаемости у пациентов с локализованным РПЖ после нерадикального лечения, и по-прежнему оспаривается ее влияние на выживаемость после ДЛТ. Этот вопрос обсуждался более подробно выше при описании исследований ЕРСР (см. разд. 12.6.2.3).

Как показано в нескольких рандомизированных, контролируемых исследованиях пациентов без симптомов заболевания с местно- или регионарно-распространенным РПЖ, которым проводили ДЛТ, проведение одновременной и/или адьювантной ГТ способствует удлинению периода времени до прогрессирования и/или более высокой общей выживаемости по сравнению с ДЛТ с последующей ГТ при возникновении прогрессирования [120–123] (уровень достоверности 1b).

12.8. Показания для ГТ

В табл. 18 приведены показания для ГТ.

Таблица 18. Показания к проведению ГТ

ГТ Показания для кастрации	Преимущества	УД
Стадия M1, наличие симптомов заболевания	Снижение симптомов и риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника, внескелетных метастазов)	1
	Даже без контролируемых, рандомизированных исследований, ГТ – стандарт лечения и считается методом с уровнем доказательности 1	1
Стадия M1, без симптомов	Ранняя кастрация для удлинения периода времени до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессией РПЖ [114]	1b
	Для хорошо информированных пациентов приемлемым вариантом может быть протокол активного клинического наблюдения, если основной целью является продление жизни	3
Стадия N+	Ранняя кастрация для удлинения ВПП и даже общей выживаемости [116]	1b
	Не доказана эффективность ГТ у пациентов с микрометастазами в ЛУ после расширенной ТЛД и РПЭ [124]	3
Местно-распространенный РПЖ, M0	Ранняя кастрация увеличивает безрецидивную выживаемость	1b
• Местно-распространенный РПЖ после ДЛТ	Высокий риск по d'Amico: комбинированная и пролонгированная ГТ	1
	Промежуточный риск по d'Amico	1b
	– При низких дозах (< 5 Гр) ДЛТ: 6 мес ГТ	
	– При высоких дозах (> 75 Гр) ДЛТ: ГТ под вопросом	2
• Местно-распространенный РПЖ, без симптомов, при наличии противопоказаний к местному радикальному лечению	Ограниченное увеличение общей выживаемости, не связанное с преимуществом в канцер-специфической выживаемости [119]	1
Антиандрогены		
Короткий курс	Снижение риска возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с метастатическим РПЖ, которые получают аналоги ЛТРГ [125, 126]	1b
Монотерапия нестероидным антиандрогеном	Первичная монотерапия как альтернатива кастрации у пациентов с местно-распространенным РПЖ (T ₃₋₄ , любая стадия N или любая стадия T)	2
	Не должны применяться при локализованном РПЖ в режиме монотерапии	
	Комбинация с ДЛТ: в настоящее время невозможно дать четкие рекомендации	
	Комбинация с РПЭ: не должна применяться в адьювантном режиме	

УД – уровень доказательности.

12.9. Противопоказания для различных видов ГТ

В табл. 19 приведены противопоказания для различных видов ГТ.

Таблица 19. Противопоказания для различных видов ГТ

Вид терапии	Противопоказания
• Двусторонняя орхидэктомия	Психологическое нежелание подвергаться хирургической кастрации
• Эстрогены	Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания

• Монотерапия аналогом ЛГРГ	Пациенты с метастатическим РПЖ с высоким риском развития клинического эффекта «вспышки»
• Антиандрогены	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ

12.10. Прогноз

Прогноз зависит от стадии и степени злокачественности РПЖ при постановке диагноза.

В случае стадии М1 медиана общей выживаемости варьирует от 28 до 53 мес [81]; только 7 % пациентов с метастатическим РПЖ, получающих ГТ, живут 10 лет и более [127]. Вероятно, что выживаемость зависит от уровня ПСА при диагностике, индекса Глисона, объема метастазов и наличия симптомов со стороны костей.

У пациентов с местно-распространенным РПЖ без метастазов медиана общей выживаемости часто превышает 10 лет [82].

12.11. Побочные эффекты, качество жизни и стоимость ГТ

Многочисленные побочные эффекты длительной ГТ хорошо известны много лет. Некоторые из них существенно снижают качество жизни, особенно у молодых пациентов, другие могут повышать риск серьезных возрастных заболеваний.

Длительная ГТ часто показана пациентам достаточно молодого возраста, когда они физически и сексуально активны. Нельзя переоценить значение качества жизни при рассмотрении различных вариантов ГТ. Так, монотерапия нестероидным антиандрогеном (например, бикалутамидом) становится все более популярной у отобранных по показаниям пациентов, потому что она позволяет поддерживать нормальный (или даже повышенный) уровень тестостерона и имеет хороший профиль переносимости.

12.11.1. Сексуальная функция

К хорошо известным побочным эффектам ГТ относятся потеря либидо и эректильная дисфункция. Лечение сексуальной дисфункции не отличается от общепринятого.

12.11.2. Приливы

Приливы, возможно, относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ. Они появляются через 3 мес после начала лечения, длительно персистируют у большинства пациентов и существенно снижают качество жизни [128]. Лечение включает ГТ и антидепрессанты.

12.11.2.1. Гормональная терапия

Модуляторы эстрогеновых рецепторов или эстрогены в низких дозах, например ДЭС 0,5–1 мг/сут, снижают частоту и выраженность приливов. Оба вида лечения несут риск развития сердечно-сосудистых осложнений [129]. Показана эффективность соевых фитоэстрогенов для лечения приливов у пациентов с раком молочной железы [130], но их применение у мужчин не изучено. Также было показана эффективность препаратов на основе прогестерона, например мегестрола ацетата, метоксипрогестерона ацетата и ЦПА, которые приводят к облегчению симптомов у 80 % пациентов, получавших ЦПА [132] или хлормадинон [133].

12.11.2.2. Антидепрессанты

Применение антидепрессантов также может иметь положительные результаты. Например, у пациентов с раком молочной железы показана эффективность венлафаксина (неспецифический селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина), а селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин считается эффективным у пациентов с РПЖ [133].

Недавно в ходе рандомизированного исследования ($n = 919$) сравнивали эффективность 3 препаратов: венлафаксина (75 мг/сут), медроксипрогестерона (20 мг/сут) и ЦПА (100 мг/сут) [134]. После 6 мес терапии аналогом ЛГРГ было рандомизировано только 311 пациентов с выраженными приливами. Венлафаксин показал достоверно более низкие результаты по сравнению с гормональными препаратами, которые имели равную эффективность.

Также исследовались другие средства, включая клонидин и вералиприд, и даже акупунктура [135]. Эффект плацебо может развиваться у 30 % пациентов [136], поэтому мало препаратов были одобрены для облегчения приливов у пациентов с РПЖ. По данному вопросу отсутствуют крупные, проспективные рандомизированные контролируемые исследования.

12.11.3. Другие системные побочные эффекты ГТ

Совсем недавно были описаны другие системные побочные эффекты, которые требуют повышенного внимания, включая проблемы с костями, ожирение и сакропению, нарушение обмена липидов и инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [137].

12.11.3.1. Переломы костей, не связанные с метастазами

ГТ повышает риск спонтанных переломов, не связанных с метастазами, в результате активизации ремоделирования костной ткани и снижения МПКТ, при этом наблюдается временная зависимость. Причем риск спонтанных переломов при длительной ГТ возрастает до 45 % [138]. Это серьезное осложнение, так как перелом бедра связан с достоверным увеличением риска смерти [139]. Профилактический эффект оказывают физическая нагрузка и дополнительный прием кальция.

Бисфосфонаты

Недавно было показано, что такие бисфосфонаты, как памидронат, алендронат или золедроновая кислота, повышают МПКТ бедра и позвоночника до 7 % в год. Оптимальный режим применения золедроновой кислоты не определен. В 1 исследовании рекомендованы инъекции каждые 3 мес [140], а в другом, в котором получены сопоставимые результаты, 1 раз в год [141]. Определение оптимального режима очень важно из-за риска развития остеонекроза нижней челюсти, который может зависеть как от дозы, так и от времени [142]. Для выбора режима терапии можно использовать первоначальную МПКТ [143]. Так, у пациентов с остеопорозом можно проводить инъекции 1 раз в 3 мес, так как инъекции 1 раз в год, вероятно, в таких случаях оказывают недостаточное защитное действие.

Ранее описанная эффективность при раке молочной железы, которая заключается в повышении общей выживаемости, недавно была подтверждена и при РПЖ, особенно при сравнении перорального препарата первого поколения клодроната с плацебо. После не менее 10 лет наблюдения в группе пациентов, получавших клодронат, отмечалось абсолютное повышение 8-летней общей выживаемости на 8 % (22 % по сравнению с 14 % в группе плацебо) [144]. Преимущество в общей выживаемости было очевидным только при стадии М1 и не наблюдалось при стадии М0. Эти результаты еще раз подчеркнули потенциальную эффективность препаратов, направленных на предотвращение разрушения костной ткани, и необходимость проведения исследований с длительным наблюдением, таких как исследование Zeus, в котором оценивали более новые бисфосфонаты.

Деносумаб

В 2009 г. прорывом в лечении разрушения костной ткани стало появление деносумаба, состоящего из человеческих моноклональных антител против RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), ключевого медиатора функции, активации и жизнедеятельности остеокластов.

В ходе исследования 1 468 пациентов с неметастатическим РПЖ, которые получали ГТ, были рандомизированы в группу деносумаба, по 60 мг п/к каждые 6 мес и группу плацебо [145]. Основной целью исследования было определение процентного изменения МПКТ поясничного отдела позвоночника через 2 года наблюдения. Применение деносумаба приводило к повышению МПКТ поясничного отдела позвоночника на 5,6 % по сравнению со снижением на 1 % в группе плацебо. Также было показано достоверное повышение МПКТ всей бедренной кости, шейки бедра и дистальной трети лучевой кости. По сравнению с группой плацебо в группе деносумаба отмечалась более низкая частота переломов позвоночника (1,5 и 3,9 %, $p = 0,006$). Это преимущество было одинаковым независимо от возрастной группы (< 70 или > 70 лет), продолжительности и типа ГТ, исходного уровня МПКТ, веса и исходного индекса массы тела (ИМТ) [143]. Также это преимущество не было связано с какими-либо значимыми побочными эффектами, так как частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, при этом не наблюдалось развития остеонекроза челюсти или замедления сращения переломов позвоночника. Поэтому эти препараты представляют собой большой прорыв в протекции костной ткани.

Изменение образа жизни

Перед началом длительной ГТ необходимо рекомендовать пациентам изменить образ жизни, например: повысить физическую активность, бросить курить, снизить потребление алкоголя и нормализовать ИМТ. До начала длительной ГТ необходимо проводить точную оценку МПКТ с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии. Изначально низкая МПКТ (балл T > 2,5, а при наличии других факторов риска > 1) отражает высокий риск последующего развития переломов, не связанных с метастазами, и необходимость проведения ранней превентивной терапии бисфосфонатами.

Ожирение и сакропения

Тучность и сакропения – частые осложнения, возникающие, как правило, уже в начале ГТ (в течение 1 года). Увеличение жировой массы достигает 10 %, а снижение мышечной массы – 3 % [146]. Они связаны с повышенным риском переломов.

12.11.3.2. Уровень липидов

Нарушение обмена липидов также часто встречается и может возникать уже в течение первых 3 мес терапии [146]. ГТ также снижает чувствительность к инсулину и повышает уровень инсулина натощак

[147], что является маркером инсулинорезистентности. В этом случае также необходимо рекомендовать физические нагрузки в качестве профилактики.

12.11.3.3. Метаболический синдром

Метаболический синдром объединяет независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и, как правило, связан с инсулинорезистентностью.

Факторы риска включают:

- окружность талии > 102 см;
- уровень триглицеридов в крови >1,7 ммоль/л;
- АД > 130/80 мм рт. ст.;
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л;
- гипергликемия > 6,1 ммоль/л.

У пациентов, получающих ГТ, отмечается более высокая частота метаболического синдрома по сравнению с пациентами, не получающими лечение [148].

12.11.3.4. Сердечно-сосудистые заболевания

В одном исследовании было показано, что ГТ повышает риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [150], а в другом – что она увеличивает риск развития нового сердечно-сосудистого заболевания через 1 год после начала лечения на 20 % [150]. Недавно анализ данных исследования RTOG 92-02 подтвердил повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний [151] независимо от продолжительности ГТ. Тем не менее данное утверждение в последующем подвергалось сомнению, поскольку в исследованиях RTOG 8610 [152], EORTC 30891 [120] и EORTC 22863 [66] не было показано повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В итоге несмотря на то, что курс ГТ на протяжении 6 мес и менее может вызывать нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, не доказано, что ее применение повышает риск смерти от этих осложнений. Для их профилактики применяются неспецифические мероприятия, такие как снижение массы тела, увеличение физических нагрузок, сбалансированное питание и прекращение курения.

12.12. Качество жизни

Данные по качеству жизни во время ГТ ограничены из-за отсутствия основательных исследований в этом направлении. В единственном крупном проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 739 пациентов с РПЖ стадии М1, сравнивали эффективность орхидэктомии и флутамида с орхидэктомией и плацебо. Качество жизни оценивали в течение первых 6 мес лечения. При комбинированной терапии качество жизни было ниже, со статистически значимым различием в 2 параметрах – частоты диареи и ухудшения эмоционального функционирования по сравнению с группой кастрации [153].

В проспективном нерандомизированном наблюдательском исследовании, которое включало 144 пациента с местно-распространенным РПЖ или рецидивом ПСА после радикального местного лечения, было показано, что у пациентов, которым проводили раннюю ГТ (двусторонняя орхидэктомия, аналоги ЛГРГ или МАБ), более низкое качество жизни (повышенная усталость, эмоциональные расстройства и снижение физической активности), чем у пациентов в группе отсроченной ГТ [154] (уровень достоверности 2а).

В ретроспективном нерандомизированном исследовании, включавшем 431 пациента с РПЖ, которым проводили орхидэктомию или терапию аналогами ЛГРГ в качестве терапии 1-й линии после постановки диагноза, оценивали качество жизни, связанное со здоровьем, через 12 мес наблюдения. Пациенты, получавшие аналоги ЛГРГ, отмечали больший эмоциональный и физический дискомфорт, более низкое общее состояние здоровья и меньшую уверенность в эффективности лечения, чем пациенты, которым проводили орхидэктомию. Стадия РПЖ при диагностике не оказывала достоверного независимого влияния на состояние здоровья. Тем не менее исследованию не хватило статистической мощности [155] (уровень достоверности 2b).

В недавно проведенном небольшом рандомизированном контролируемом исследовании оценивали качество жизни, обусловленное здоровьем, через 1 год наблюдения у пациентов с нелокализованным РПЖ, которые получали терапию лейпрорелином, гозерелином, МАБ или которым не проводили лечение. У всех пациентов, которые получали ГТ, были достоверно снижены сексуальная и когнитивная функции, при этом эмоциональные расстройства достоверно чаще встречались у пациентов, получавших МАБ и не получавших лечение [156] (уровень достоверности 1b).

ИАБ может способствовать улучшению общего качества жизни, что обусловлено нормализацией уровня тестостерона в периоды без терапии. Пока результаты неубедительные, так как в проведенных исследованиях улучшения качества жизни не отмечалось или оно было недостоверным.

Как и с аналогами ЛГРГ, качество жизни в вышеприведенных исследованиях по монотерапии бикалутамидом оценивали с использованием специфических анкет, включающих 10 основных пара-

метров (либидо, сексуальную функцию, физическую способность, эмоциональное состояние, активность, социальную функцию, ограничение активности, боль, прикованность к постели и общее состояние здоровья). Через 12 мес наблюдения был проведен отдельный анализ по пациентам с РПЖ стадии М0 и М1. В обеих категориях пациентов бикалутамид давал достоверное преимущество перед кастрацией в отношении физических способностей и либидо (не сексуальной функции) [59] (уровень доказательности 1b).

При вторичном анализе, в который были включены данные только пациентов, у которых при включении в исследование сохранялось либидо, было установлено, что у достоверно большего числа пациентов, получавших бикалутамид (150 мг/сут), сохранялось половое влечение и уверенность в том, что они по-прежнему сексуально привлекательны, чем среди пациентов, рандомизированных в группу кастрации [157, 158].

Данные по качеству жизни также опубликованы в предварительном отчете Vossardo и соавт. [159], и они подтверждают данные 2, более крупных, комбинированных исследований. В группе бикалутамида у большего числа пациентов сохранились либидо и эректильная функция.

Кроме того, в недавнем небольшом проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 103 пациента с локализованным или местно-распространенным РПЖ, которым проводили терапию бикалутамидом (150 мг/сут) или медикаментозную кастрацию, было показано, что МПКТ сохраняется через 96 нед терапии при приеме бикалутамида [160] (уровень доказательности 1b).

Наиболее частые побочные эффекты во время монотерапии нестероидными антиандрогенами – гинекомастия и боль в груди, которые вызваны дисбалансом в соотношении андрогенов к эстрогенам в ткани молочной железы. В исследованиях по бикалутамиду эти явления встречались у 66 и 73 % пациентов соответственно, и они приводили к прекращению терапии у 16,4 % пациентов.

12.13. Стоимость/эффективность различных видов ГТ

В недавнем официальном метаанализе и обзоре литературы оценили экономическую целесообразность различных видов длительной ГТ при распространенном РПЖ (например, двусторонней орхидэктомии, ДЭС, аналогов ЛГРГ, монотерапии нестероидным антиандрогеном и МАБ с использованием нестероидных антиандрогенов).

Для анализа была разработана сложная статистическая модель, в которой в качестве стандартного случая на начало лечения принимался пациент 65 лет, с местным рецидивом РПЖ, проявляющимся клинически, без отдаленных метастазов, с динамическим наблюдением в течение 20 лет. Авторы пришли к заключению, что для пациента, который согласен на двустороннюю орхидэктомию, она является наиболее экономически целесообразным видом ГТ и предоставляет оптимальные результаты продолжительности жизни с поправкой на качество. При этом МАБ оказалась наиболее затратным методом, предоставляющим минимальные преимущества в выживаемости при высокой относительной стоимости. Кроме того, ГТ наиболее экономически оправдана и наиболее эффективна в отношении сохранения качества жизни, если ее начинать после появления симптомов отдаленных метастазов [114] (уровень доказательности 1a).

В заключение следует отметить, что после начала ГТ, при достижении ответа на лечение (см. разд. 12.3.3), можно рекомендовать ИАБ с целью снижения затрат на лечение.

12.14. Рекомендации по ГТ при РПЖ

Рекомендации	УД
• При распространенном РПЖ ГТ увеличивает время до прогрессирования, предотвращает развитие потенциально опасных осложнений, эффективно снижает симптомы заболевания, но не увеличивает выживаемость	1b
• При распространенном РПЖ все формы кастрации в режиме монотерапии (орхидэктомия, аналоги ЛГРГ и ДЭС) имеют одинаковую эффективность	1b
• Альтернативой кастрации у пациентов с местно-распространенным РПЖ являются нестероидные антиандрогены (например, бикалутамид)	2
• При метастатическом РПЖ добавление нестероидного антиандрогена к кастрации (МАБ) дает небольшое преимущество в общей выживаемости, но вызывает большее число нежелательных явлений, ухудшение качества жизни и увеличение затрат	1a
• Больше не следует считать ИАБ экспериментальным методом, несмотря на то что пока не получены результаты длительного наблюдения в рамках проспективных клинических исследований. Напротив, минимальная ГТ остается экспериментальным методом	2
• При распространенном РПЖ ранняя ГТ (сразу после диагностики) достоверно снижает прогрессирование рака и связанную с ним частоту осложнений по сравнению с отсроченной ГТ (назначаемой при появлении симптомов заболевания). Однако ее преимущество в выживаемости спорно и не связано с увеличением канцерспецифической выживаемости	1b
• Двусторонняя орхидэктомия представляется наиболее экономически целесообразным методом ГТ, особенно при ее назначении после проявления симптомов метастатического РПЖ	3

УД – уровень доказательности.

12.15. Литература

1. 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>
2. 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.
3. 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>
4. 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>
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, et al. Expression and regulation of steroid 5- α -reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994 Aug;152(2 Pt 1):433–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516976>
6. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. 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>
7. 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>
8. Melton LJ 3rd, Alotman KI, Achenbach SJ, et al. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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.
12. 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>
13. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, et al.; 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>
14. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985 Mar;12 (1 Suppl 1):36–9.
39. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, et al. 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, et al. 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, et al. EORTC protocol 30761: a randomized study of non-metastatic 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, et al. 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/1856935>
46. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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):30–31, abstract 65.
67. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al.; 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, et al. 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, et al. 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. Orchiectomy 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):7–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>
72. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al.: 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, et al. 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, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, 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, et al. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia 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 gynaecomastia 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, et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia 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, et al. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323>
79. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgenablative 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, et al. 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, et al. 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. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse 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, et al. 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, et al. 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, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1269–77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249153>
104. Irani J, Celhay O, Hubert J, et al; Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomized study. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):382–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339475>
105. Higano C, Shields A, Wood N, et al. 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. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, et al. 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>
107. Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S, et al.; 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>

108. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, et al. 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>
109. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, et al. 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>
110. Wang Y, Gupta S, Hua V, et al. 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>
111. 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>
112. Figg WD, Hussain MH, Gulley JL, et al. 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>
113. 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>
114. [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>
115. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. 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>
116. Nair B, Wilt T, MacDonald R, et al. 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>
117. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. 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>
118. Wong Y, Freedland S, Hudes G, et al. 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&con fID=47&abstractID=34790
119. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, 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(12):1868–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
120. Granfors T, Modig H, Damber J, et al. 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>
121. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. 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>
122. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. 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>
123. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. 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>
124. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, et al. 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>

125. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, et al. 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>
126. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. 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>
127. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, et al. 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>
128. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, et al.; 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://pediatrica.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/>
129. Steiner MS, Raghoebar 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>
130. 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>
131. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flashes. Double-blind cross-over trial. *Lancet* 1983 Dec;2(8363):1336–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6139671>
132. Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, et al. 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>
133. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al. 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>
134. Irani J, Salomon L, Oba R, et al. 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>
135. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, et al. 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>
136. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001 Dec;19(23):4280–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510>
137. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, et al. 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>
138. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. 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>
139. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000 Mar;48(3):283–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054>
140. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. 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>
141. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. 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>
142. 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>

143. 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>
144. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. 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
145. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.; 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>
146. 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>
147. 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>
148. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. 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>
149. 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>
150. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al.; 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>
151. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. 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>
152. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. 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>
153. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. 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>
154. 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>
155. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, et al. 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>
156. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636420>
157. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. 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, et al., 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, et al. 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 РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стадия	Лечение	Комментарий	СР
T1a	Выжидательная тактика	Стандартная тактика при индексе Глисона ≤ 6 и 7 и ожидаемой продолжительности жизни < 10 лет	B
	Тактика активного наблюдения	Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет рекомендуется проводить повторное стадирование на биопсии под ТРУЗИ-контролем	B
	РПЭ	Вариант лечения для молодых пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно при индексе Глисона ≥ 7	B
	ЛТ	Вариант лечения для молодых пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно при низкодифференцированных опухолях. Более высокий риск осложнений, если проводится после ТУР ПЖ, особенно для брахитерапии	B
	ГТ	Не должна применяться	A
	Комбинированная терапия	Не должна применяться	A
T1b–T2b	Тактика активного наблюдения	Тактика ведения пациентов с РПЖ стадии cT1c–cT2a, уровнем ПСА < 10 нг/мл, индексом Глисона ≤ 6 по результатам биопсии, ≤ 2 положительных столбиков, длиной опухоли в каждом столбике ≤ 50 %	B
		Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет	
		Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, если они информированы об отсутствии данных по выживаемости при наблюдении > 10 лет	
		Пациенты, которые хотят избежать осложнений, связанных с лечением	
T1a–T2c	РПЭ	Стандартный вариант лечения для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением	C
	ДЛТ	Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, которых считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением	B
		Пациенты с противопоказаниями к выполнению операции	
		Пациенты с плохим состоянием здоровья и ожидаемой продолжительностью жизни 5–10 лет и низкодифференцированным РПЖ (рекомендуется комбинированная терапия; см. ниже)	
	Брахитерапия	Можно рассматривать низкодозную брахитерапию у пациентов с РПЖ низкого риска, объемом ПЖ < 50 см ³ и баллом по шкале IPSS ≤ 12	B
	ГТ	Пациенты с клиническими проявлениями, которым необходима паллиативная терапия, при наличии противопоказаний к радикальному лечению	C
		Антиандрогены не рекомендуются, так как дают более низкую выживаемость по сравнению с тактикой активного наблюдения	A
Комбинированная терапия	У пациентов высокого риска применение неоадьювантной и одновременной ГТ в комбинации с ДЛТ дает более высокую выживаемость	A	
T3–T4	Выжидательная тактика	Приемлемый вариант для пациентов без симптомов заболевания с хорошо и умереннодифференцированным РПЖ стадии T3 и ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет, которые имеют противопоказания к местному лечению	C
	РПЭ	Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ стадии T _{3a} , уровнем ПСА < 20 нг/мл, индексом Глисона 8 по данным биопсии и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	C
		Необходимо информировать пациентов о том, что при РПЭ имеется повышенный риск положительного хирургического края, а также определения неблагоприятных характеристик на гистологии и поражения ЛУ, и поэтому может быть показана адьювантная или спасительная терапия, например ДЛТ или ГТ	
ДЛТ	ДЛТ при стадии T3 и ожидаемой продолжительности жизни > 5 –10 лет. Эскалация дозы > 74 Гр дает положительные результаты. Можно рекомендовать комбинацию с ГТ (см. ниже)	A	

	ГТ	Пациенты с клиническими проявлениями, с обширными опухолями стадии T ₃ -T ₄ , высоким уровнем ПСА (> 25-50 нг/мл), временем удвоения ПСА < 1 года	А
		По выбору пациентов, пациенты с плохим состоянием здоровья	
		Для пациентов, которым не противопоказана ДЛТ, монотерапия гормональными препаратами не является вариантом лечения	
	Комбинированное лечение	Комбинация одновременной и адъювантной ГТ (3 года) с ДЛТ дает преимущество в общей выживаемости	А
	Неoadъювантная ГТ + РПЭ	Не показана	В
N+, M ₀	Выжидательная тактика	Пациенты без симптомов заболевания. По выбору пациентов (при уровне ПСА < 20–50 нг/мл), времени удвоения ПСА > 12 мес. Требуется очень тщательное наблюдение	В
	РПЭ	Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, как часть мультимодальной терапии	С
	ДЛТ	Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, обязательно комбинирование с адъювантной ГТ в течение 3 лет	С
	ГТ	Стандартная адъювантная терапия при более чем 1 пораженном ЛУ после ДЛТ или РПЭ, проводимых как первичное местное лечение. У пациентов, которым противопоказана местная терапия, ГТ следует применять только в виде монотерапии	А
	Комбинированная терапия	Нет стандартных вариантов По выбору пациента	В
M+	Выжидательная тактика	Нет стандартных вариантов. Может давать более низкую выживаемость/больше осложнений, чем ранняя ГТ. Требует очень тщательного наблюдения	В
	РПЭ	Не должна применяться	С
	ЛТ	Не должна применяться как радикальное лечение; вариант терапии в комбинации с ГТ для лечения симптомов, связанных с первичной опухолью	С
	ГТ	Стандартный вариант лечения. Обязательна у пациентов с симптомами заболевания	А

14. НАБЛЮДЕНИЕ: ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.1. Определение

Радикальное лечение включает РПЭ или ЛТ, как в виде ДЛТ, так и брахитерапию, а также их комбинацию. Альтернативные методы лечения, которые не полностью исследованы, такие как HIFU, не имеют четко-го достоверного порогового значения уровня ПСА для определения биохимического рецидива, и обычно для них используются нижеизложенные рекомендации.

14.2. Для чего необходимо наблюдение?

Первый вопрос, на который нужно ответить: так ли часто развивается рецидив после радикального лечения, стоит ли тратить силы на наблюдение? Однозначный ответ на этот вопрос — да. У значительного числа пациентов, которым проводят радикальное лечение, развивается рецидив в различное время после первичной терапии. Второй вопрос: зачем необходимо проводить наблюдение? Основания могут быть различными в зависимости от проведенного лечения, возраста пациента, сопутствующих заболеваний и пожеланий пациента. В целом можно наблюдать пациентов после радикального лечения по любой из следующих причин:

- внимательное отношение к пациенту;
- возможность проведения радикального лечения 2-й линии;
- возможность проведения ранней ГТ в случае рецидива;
- в рамках протокола исследования.

В разд. 16 обсуждаются варианты лечения рецидива РПЖ после первичного лечения.

14.3. Как проводить наблюдение?

Методы исследования, показанные во время наблюдения, зависят от клинической ситуации. Исследования, обсуждаемые ниже, рутинно применяются для определения прогрессирования РПЖ или резидуальной опухоли. Определение уровня ПСА и ПРИ – это единственные методы, которые необходимо проводить рутинно. При каждом посещении пациента необходимо обязательно собирать анамнез заболевания, который должен включать психологические аспекты, признаки прогрессирования заболевания и осложнения, связанные с лечением. Исследования, используемые для оценки осложнений, вызванных лечением, должны назначаться индивидуально, и они не описываются в данных рекомендациях. Ниже обсуждаются методы исследования, которые наиболее часто применяются для наблюдения после радикальной операции или ДЛТ.

14.3.1. Мониторирование уровня ПСА

Измерение уровня ПСА – это краеугольный камень наблюдения после радикального лечения. Существуют различия в результатах лечения РПЭ и ДЛТ, но биохимический рецидив после лечения почти всегда предшествует развитию клинического, в некоторых случаях – на много лет [1–5]. Рекомендуется подтверждать повышенный уровень ПСА, прежде чем назначать терапию 2-й линии только на основании биохимического рецидива.

14.3.2. Критерии биохимической прогрессии

Уровень ПСА, при котором определяется биохимический рецидив, отличается у пациентов после РПЭ и ДЛТ. Достигнут международный консенсус по определению рецидива РПЖ после позадилоновой РПЭ – 2 последовательно уровня ПСА 0,2 нг/мл и выше [6, 7]. Другие авторы приводят доводы в пользу даже более высокого порога – 0,4 нг/мл, для более точного отбора пациентов с высоким риском клинического прогрессирования [5]. Было показано, что у пациентов с уровнем ПСА от 0,1 нг/мл до 0,2 нг/мл после РПЭ не развивается ни клиническая, ни биохимическая прогрессия РПЖ [8]. Поэтому не оправдано использование сверхчувствительного анализа уровня ПСА для рутинного наблюдения после РПЭ [4]. Если в продолжающихся рандомизированных исследованиях будет показано, что ранняя адьювантная терапия после РПЭ (еще до повышения уровня > 0,2 нг/мл) повышает выживаемость, то нужно будет вновь вернуться к этому вопросу.

До недавнего времени критерием биохимического рецидива после ДЛТ были 3 последовательных увеличения уровня ПСА, в соответствии с рекомендациями ASTRO 1996 г. [9]. На конференции по достижению консенсуса RTOG-ASTRO в 2006 г. было принято новое определение рецидива после ДЛТ с основной целью – установить более высокую корреляцию между биохимическими показателями и клиническим исходом. Новый критерий рецидива после ДЛТ – это подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, достигнутого после лечения (наименьшего уровня) [10]. Этот критерий применим к пациентам независимо от того, проводили им ГТ или нет.

Для определения биохимического рецидива после HIFU- или криотерапии используются различные критерии [11]. Большинство из них основаны на пороговом уровне около 1 нг/мл, который комбинируется с отрицательным результатом биопсии после лечения. До сих пор ни одна из этих основных целей не была изучена в клинических исследованиях по отношению клинического прогрессирования или выживаемости, поэтому пока нельзя дать четкие рекомендации по критериям биохимического рецидива.

14.3.3. Мониторирование уровня ПСА после РПЭ

Уровень ПСА должен стать неопределяемым в течение 6 нед после успешно выполненной РПЭ [12]. Сохранение повышенного уровня ПСА означает, что в организме остается ткань, синтезирующая ПСА. У пациентов, которым выполнили РПЭ, это обычно свидетельствует о наличии резидуального рака из-за микрометастазов, которые не были выявлены или не могли быть обнаружены, либо о резидуальной опухоли в малом тазу из-за положительных хирургических краев.

Быстрое повышение уровня ПСА (высокая скорость нарастания уровня ПСА, короткое время удвоения ПСА) отражает наличие отдаленных метастазов, а более позднее и медленное повышение уровня ПСА, более вероятно, показывает местный рецидив РПЖ. Время до рецидива ПСА и степень злокачественности опухоли – это также важные прогностические факторы для различия местного и системного рецидива [13, 14]. Показано, что и местный, и системный рецидивы могут развиваться при неопределяемом уровне ПСА. Это встречается очень редко и почти всегда у пациентов с неблагоприятными гистологическими характеристиками (недифференцированные опухоли) [15, 16]. Это означает, что у пациентов с относительно благоприятными гистологическими характеристиками (< pT3, pN0, индекс Глисона < 8) измерение уровня ПСА, наряду с анамнезом заболевания, может быть единственным анализом для определения рецидива после РПЭ.

14.3.4. Мониторирование ПСА после лучевой терапии

После ЛТ уровень ПСА снижается медленнее, чем после РПЭ. Нет однозначного мнения по оптимальному значению надира ПСА после ЛТ. Достижение надира ПСА < 0,5 нг/мл может свидетельствовать о благоприятном прогнозе [17]. Интервал до достижения надира ПСА иногда бывает очень длинным, до 3 лет и более. Современный критерий биохимического рецидива после ЛТ – подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира [10]. Также показано, что время удвоения уровня ПСА после ЛТ имеет корреляцию с локализацией рецидива; у пациентов с местным рецидивом оно составляет 13 мес по сравнению с 3 мес у пациентов с системным рецидивом [18].

14.3.5. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ)

Выполняется для оценки наличия каких-либо признаков местного рецидива опухоли. Очень тяжело интерпретировать его результаты после радикального лечения, особенно после ЛТ. Впервые выявленный узелок является основанием для подозрения местного рецидива рака.

Как отмечалось ранее, местный рецидив РПЖ после радикального лечения может развиваться без сопутствующего подъема уровня ПСА [15, 16]. Тем не менее это было подтверждено только у пациентов с неблагоприятными гистологическими характеристиками, например с недифференцированным РПЖ. Таким образом, измерение уровня ПСА и ПРИ – это наиболее эффективная комбинация обследований 1-й линии после ЛТ или РПЭ, но измерение ПСА может также быть единственным необходимым методом при благоприятных гистологических характеристиках [19].

14.3.6. ТРУЗИ и биопсия

Не следует проводить ТРУЗИ и биопсию в рамках рутинного наблюдения пациентов без симптомов заболевания, и в настоящее время они применяются лишь в редких случаях после биохимического рецидива. ТРУЗИ может проводиться как диагностический метод, но для выявления местного рецидива РПЖ необходимо его комбинировать с биопсией. Цель исследования – подтвердить гистологический диагноз местного рецидива РПЖ. Его применение оправдано, только если подтверждение местного рецидива повлияет на тактику лечения (см. разд. 16 для более подробного обсуждения).

14.3.7. Остеосцинтиграфия

Цель выполнения остеосцинтиграфии – выявление костных метастазов. Она не рекомендуется для рутинного наблюдения у пациентов без симптомов заболевания, но может быть показана при повышенном уровне ПСА в случае, если ее результаты повлияют на выбор тактики лечения. Метод также показан у пациентов с симптомами, связанными с костными метастазами, так как в некоторых случаях позволяет выявить метастатический РПЖ даже при неопределяемом уровне ПСА [15,16].

14.3.8. КТ или МРТ

Не следует выполнять КТ или МРТ в рамках рутинного наблюдения пациентов без симптомов заболевания. Их можно селективно применять при оценке пациента с биохимическим рецидивом до определения тактики лечения (см. разд. 16).

14.4. Когда проводить наблюдение?

У большинства пациентов рецидив развивается рано, даже если он клинически проявляется только через много лет.

Поэтому в течение первых лет после лечения необходимо наблюдать пациентов более пристально, так как риск развития рецидива наиболее высок. Рекомендуется проводить измерение уровня ПСА, ПРИ и собирать анамнез заболевания со следующими интервалами: через 3, 6 и 12 мес после операции, далее каждые 6 мес до 3 лет, затем – ежегодно. Цель первого клинического посещения – преимущественно определить осложнения, связанные с лечением, и помочь пациенту адаптироваться после лечения. Схему наблюдения можно корректировать с учетом характеристик опухоли и состояния больного. Например, можно более пристально наблюдать пациентов с низкодифференцированным или местнораспространенным РПЖ или с положительным хирургическим краем, чем пациентов с высокодифференцированной, интракапсулярной опухолью или с отрицательным хирургическим краем. Очевидно, что пожилой возраст или связанные с ним сопутствующие заболевания могут означать, что дальнейшее наблюдение пациентов без симптомов заболевания нецелесообразно.

14.5. Рекомендации по наблюдению после радикального лечения

Рекомендации	СР
• У пациентов без симптомов заболевания рекомендуемое обследование при рутинном наблюдении включает сбор анамнеза заболевания, измерение уровня ПСА, дополненное ПРИ. Необходимо выполнять их через 3, 6 и 12 мес после лечения, затем каждые 6 мес до 3 лет, далее – ежегодно	В
• Уровень ПСА > 0,2 нг/мл после РПЭ может свидетельствовать о резидуальном раке или рецидиве	В
• Наиболее достоверным признаком персистенции или рецидива РПЖ после ЛТ является подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира после ДЛТ, а не специфические пороги уровня ПСА	В
• Признаками местного рецидива рака могут быть как пальпируемые узелки, так и подъем уровня ПСА	В
• Определение местного рецидива на ТРУЗИ и биопсии рекомендуется только в случае, если это повлияет на тактику лечения. В большинстве случаев ТРУЗИ и биопсия не являются необходимыми перед терапией 2-й линии	В
• Отдаленные метастазы можно выявить с помощью КТ/МРТ таза или остеосцинтиграфии. У пациентов без симптомов заболевания можно не применять эти методы исследования, если уровень ПСА < 20 нг/мл, но данные по этому вопросу ограничены	С
• Не рекомендуется выполнять рутинную остеосцинтиграфию и другие методы визуализации у пациентов без симптомов заболевания. Если пациента беспокоит боль в костях, необходимо рассмотреть выполнение остеосцинтиграфии независимо от уровня ПСА	В

СР – степень рекомендации.

14.6. Литература

- Han M, Partin AW, Pound CR, et al. 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>
- Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, et al. 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>
- Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, et 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>
- Taylor JA III, Koff SG, Dauser DA, et al. The relationship of ultrasensitive measurements of prostatespecific 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>
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. 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>
- Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, et al. 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>
- 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>
- Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. 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>
- 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>
- Roach III M, Hanks G, Thames jr H, et al. 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, et al. 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, et al. 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, de Kernion JB, Smith RB, et al. 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, et al. 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, Dillioughil O, Wheeler TM, et al. 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, et al. 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):1412–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843>
19. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, et al. 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

У большей части пациентов, которые получают ГТ, при диагностике выявляется метастатический или местно-распространенный РПЖ. Это влияет на схему наблюдения, потому что биохимический рецидив часто связан с быстрой прогрессией симптомов заболевания.

15.2. Цели наблюдения

Основные цели наблюдения этих пациентов:

- мониторировать ответ на лечение;
- обеспечить комплаентность;
- выявить потенциальные осложнения ГТ;
- определить схему паллиативного и симптоматического лечения при развитии андрогеннезависимого РПЖ.

Тем не менее необходимо оценивать целесообразность дополнительного обследования при различных стадиях РПЖ, чтобы избежать выполнения ненужных процедур и чрезмерных экономических затрат. При этом строгие рекомендации по методам наблюдения целесообразны только в том случае, если при выявлении прогрессирования можно предложить пациенту эффективные стратегии лечения. К настоящему времени по-прежнему не решен вопрос о сроках проведения негормональной терапии у пациентов с КРРПЖ, поэтому схему наблюдения следует определять индивидуально. На основании современных знаний невозможно дать строгие рекомендации по методам исследования после ГТ.

15.3. Методы наблюдения

15.3.1. Мониторирование уровня ПСА

Уровень ПСА – это хороший маркер для наблюдения течения метастатического РПЖ. Для мониторинга РПЖ в течение последних нескольких десятилетий учитывают прогностическую значимость

уровня ПСА (прогнозирование длительности ответа на ГТ), на основании первоначального, долечебного уровня ПСА или его снижения в течение первых 3–6 мес [1, 2].

Первоначальный уровень ПСА может отражать степень распространения метастазов, хотя некоторые низкодифференцированные опухоли не секретируют ПСА. В литературе оценивались разные аспекты прогностической ценности долечебного уровня ПСА, и его не следует использовать только для прогнозирования длительности ответа на лечение [3].

Ответ на лечение можно оценить, используя изменения уровня ПСА как суррогатный индикатор выживаемости у пациентов с впервые диагностированным метастатическим РПЖ после начала ГТ. У пациентов с наименьшим абсолютным уровнем ПСА ($< 0,2$ нг/мл) отмечается также более высокая выживаемость по сравнению с пациентами, у которых он составляет $0,2$ – $4,0$ нг/мл или > 4 нг/мл [4]. Схожие результаты наблюдались и в других исследованиях по местно-распространенному или метастатическому РПЖ [5, 6]. Показано, что биохимический ответ также важен и для пациентов, получающих ГТ при подъеме уровня ПСА после радикального лечения (РПЭ, ДЛТ). У пациентов с наибольшим снижением уровня ПСА также отмечались самые высокие показатели выживаемости [7, 80].

Несмотря на значимость уровня ПСА для оценки ответа на лечение у отдельного пациента, его роль, как суррогатного индикатора в клинических исследованиях более противоречива [9]. После начальной фазы ответа на ГТ необходимо регулярно мониторировать пациентов для определения и лечения любых осложнений ГРПЖ, так как медиана времени развития клинического прогрессирования составляет около 12–18 мес ГТ у пациентов со стадией М1. Четко установлено, что регулярный контроль уровня ПСА у пациентов без симптомов заболевания позволяет раньше выявить биохимический рецидив, так как подъем уровня ПСА обычно на несколько месяцев предшествует появлению клинических симптомов заболевания. Однако необходимо подчеркнуть, что уровень ПСА не является достоверным показателем развития ГРПЖ, и его измерение нельзя использовать как единственный анализ при наблюдении. Описано возникновение клинического прогрессирования (обычно боли в костях) при нормальном уровне ПСА.

15.3.2. Креатинин, гемоглобин и мониторинг функции печени

Контроль уровня креатинина имеет некоторую ценность, потому что позволяет определить обструкцию верхних мочевых путей при распространенном РПЖ, которая может требовать разрешения, например, путем наложения чрескожной нефростомы или двойного J-стента. Гемоглобин и анализ функции печени могут свидетельствовать о прогрессировании РПЖ и/или токсичности ГТ, которая может привести к ее прекращению (например, гепатотоксичность нестероидных антиандрогенов). Необходимо учитывать тот факт, что на фоне ГТ уровень гемоглобина снижается примерно на 20 % [10].

Для мониторинга пациентов со стадией М1b можно оценивать щелочную фосфатазу и ее костных изоферментов. Эти маркеры имеют преимущество перед ПСА, заключающееся в том, что их уровень не меняется под влиянием ГТ. Следует помнить, что повышение уровня щелочной фосфатазы может быть связано с остеопорозом, вызванным ГТ [11]. В этом случае полезно определение костных изоферментов щелочной фосфатазы.

15.3.3. Остеосцинтиграфия, УЗИ и R-графия ОГК

В рутинной практике пациентам без симптомов заболевания с нормальным уровнем ПСА не следует регулярно проводить остеосцинтиграфию, так как прогрессирование заболевания можно более достоверно определить при измерении уровня ПСА, которое к тому же менее затратно [12–14].

Кроме того, в ряде случаев трудно интерпретировать данные остеосцинтиграфии, и появление нового очага накопления радиофармпрепарата или отрицательная динамика предсуществующего очага у пациентов без симптомов заболевания не влияет на стратегию лечения.

В случаях, когда имеются клинические или лабораторные признаки прогрессирования заболевания, может быть показано выполнение R-графии ОГК или УЗИ почек и печени. Выбор методов визуализации должен определяться симптомами заболевания. Однако эти методы исследования не рекомендуется применять на рутинной основе у пациентов без симптомов заболевания. При КРПЖ необходимо индивидуально назначать методы обследования с целью сохранения должного качества жизни пациента. Во время длительной ГТ можно рекомендовать регулярное измерение МПКТ (уровень доказательности 3), основываясь на начальном T-индексе [15]: каждые 2 года, если начальный T-индекс $< 1,0$, или ежегодно, если он составляет от $1,0$ до $2,5$ (при отсутствии иных факторов риска). В других случаях необходимо начинать активное лечение параллельно в начале ГТ.

15.4. Мониторирование уровня тестостерона

У большинства пациентов с РПЖ, получающих аналоги ЛГРГ, уровень тестостерона опускается до или ниже кастрационного уровня (< 20 нг/дл). Тем не менее примерно у 13–38 % пациентов не удается достичь такого уровня, а у 2–17 % пациентов уровень тестостерона не опускается ниже 50 нг/дл [16–18]. Кроме того, у некоторых пациентов во время длительной терапии могут развиваться волны тестостерона после очередного введения препарата, что описано как «острый эффект на фоне хронического» [19]. Вол-

ны тестостерона можно также наблюдать в любое время во время лечения, когда они относятся к «ответу на прорыв»; они могут возникать у 2–13 % пациентов, получающих терапию аналогами ЛГРГ [20–22].

Пока доступны ограниченные данные по оптимальному уровню тестостерона, который необходимо достичь при лечении РПЖ. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что при более низком уровне тестостерона можно получить более высокие результаты лечения. В исследовании, включавшем 73 пациента с метастатическим РПЖ, которые получали аналоги ЛГРГ [23], у пациентов, у которых развивался «прорыв» уровня тестостерона, были более низкие показатели ВСБР. Среднее время до развития андрогенонезависимого РПЖ у пациентов с «прорывом» тестостерона (повышение > 32 нг/дл) составило 88 мес (95 % ДИ 55–121) по сравнению с 137 мес (95 % ДИ 104–170) у пациентов без «прорыва» тестостерона ($p < 0,03$). В ретроспективных сериях исследований 129 пациентов с метастатическим РПЖ, которые получали аналоги ЛГРГ, при многофакторном анализе было показано, что риск смерти достоверно коррелировал с уровнем тестостерона через 6 мес после начала ГТ [24].

С учетом этих данных во время терапии аналогами ЛГРГ рекомендуется измерение уровня тестостерона помимо уровня ПСА. Интервалы между измерениями уровня тестостерона четко не определены. Можно рекомендовать проводить его первую оценку через 1 мес после начала терапии аналогами ЛГРГ для проверки надира уровня тестостерона перед очередным введением препарата. Оценку уровня тестостерона через 6 мес можно выполнять для того, чтобы оценить эффективность лечения и убедиться в том, что поддерживается кастрационный уровень. Если уровень тестостерона поднимается выше кастрационного, можно попробовать перейти на другой аналог ЛГРГ или хирургическую орхидэктомия. У пациентов с повышением уровня ПСА и/или клиническими признаками прогрессирования необходимо во всех случаях определять уровень тестостерона для подтверждения гормонорефрактерного состояния.

15.5. Мониторирование метаболических осложнений

ГТ является эффективной у пациентов с РПЖ, но имеет больший профиль токсичности, чем предполагалось ранее. Наиболее частые побочные эффекты низкого уровня тестостерона включают приливы, потерю либидо, эректильную дисфункцию, гинекомастию и снижение МПКТ. Однако, кроме этого, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что у мужчин с низким уровнем тестостерона выше распространенность метаболических осложнений, таких как инсулинорезистентность [25–27], артериальная ригидность [25, 26], сахарный диабет [28–30] и метаболический синдром [31, 32]. Короткий курс ГТ (3–6 мес) приводит к развитию инсулинорезистентности [25–27], а длительная ГТ (≥ 12 мес) связана с гипергликемией и клинически выраженным сахарным диабетом [29]. Исследователи показали, что метаболический синдром присутствует более чем у 50 % пациентов, получающих длительную ГТ, что предрасполагает их к более высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений [33]. У пациентов с метаболическим синдромом почти в 3 раза выше риск смерти от ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [34], которые сейчас стали наиболее частой причиной смерти у пациентов с РПЖ, превзойдя даже смертность от самого РПЖ [35].

С учетом этих данных для пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе рекомендуется консультация у кардиолога перед началом ГТ. Необходимо проводить всем пациентам скрининг для выявления сахарного диабета, проверяя уровень глюкозы натощак и гликогемоглобина (до начала терапии и через 3 мес). В отдельных случаях может потребоваться проведение глюкозотолерантного теста. Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и/или сахарным диабетом необходимо направлять на консультацию к эндокринологу. Следует рекомендовать модификацию образа жизни пациентам, получающим ГТ (диета, физическая нагрузка, прекращение курения и т. д.), и необходимо лечить все имеющиеся заболевания, такие как сахарный диабет, гиперлипидемия и/или артериальная гипертензия [36, 37]. У всех пациентов, получающих длительную ГТ, рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы натощак, липидного профиля и артериального давления. У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо учитывать соотношение риска и пользы ГТ, особенно если возможно отсрочить начало ГТ [38, 39].

15.6. Когда проводить наблюдение

После начала ГТ рекомендуется наблюдать пациентов каждые 3–6 мес. Эти рекомендации должны быть индивидуальными, и каждый пациент должен контактировать с врачом в случае возникновения тревожных симптомов.

15.6.1. Пациенты со стадией M0

При хорошем ответе на лечение, например при уменьшении выраженности симптомов заболевания, хорошем психологическом состоянии, хорошей комплаентности и уровне ПСА < 4 нг/мл, необходимо проводить наблюдение каждые 6 мес.

15.6.2. Пациенты со стадией M1

При хорошем ответе на лечение, например при уменьшении выраженности симптомов заболевания, хорошем психологическом состоянии, хорошей комплаентности и уровне ПСА < 4 нг/мл, необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 мес.

15.6.3. Кастрационно-резистентный РПЖ

Пациентам, у которых РПЖ прогрессирует или у которых нет ответа на лечение согласно приведенным выше критериям, необходимо проводить наблюдение по индивидуальной схеме.

15.7. Рекомендации по наблюдению после ГТ

Рекомендации	СР
Необходимо проводить первое обследование через 3 и 6 мес после начала лечения	
Минимальный набор исследований включает измерение уровня ПСА, тестостерона, ПРИ и тщательную оценку симптомов, для того чтобы определить результаты лечения и побочные эффекты проводимой терапии	В
Если пациенту проводится ИАБ, то во время паузы в лечении необходимо с 3-месячными интервалами мониторировать уровень ПСА и тестостерона	С
Конкретному пациенту необходимо проводить наблюдение с учетом симптомов заболевания, прогностических факторов и проводимой терапии	С
У пациентов со стадией М0 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 6 мес, и оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ и определение уровня ПСА	С
У пациентов со стадией М1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 мес. Оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ, определение уровня ПСА, часто с дополнительным определением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы	С
Необходимо рассказывать пациентам (особенно со стадией М1b) о клинических признаках компрессии спинного мозга	А
При развитии прогрессирования заболевания или если нет ответа на проводимое лечение, необходимо наблюдать пациента по индивидуальной схеме	С
Рутинное применение методов визуализации у стабильных пациентов не рекомендуется	В

СР – степень рекомендации.

15.8. Литература

1. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al. 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 1993Nov;20(4):749–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505983>
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, Esquina S, Abascal JM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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 ПАЦИЕНТОВ С БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

16.1. Введение

РПЭ и ДЛТ являются традиционными методами лечения первичного радикального локализованного РПЖ. Развитие хирургической техники позволило повысить эффективность РПЭ, а улучшение ДЛТ – снизить смертность и осложнения, связанные с лечением. Однако по-прежнему остается значительный риск рецидива рака после лечения. У 27–53 % всех пациентов, которым проводили ДЛТ и РПЭ, в течение 10 лет после первичной терапии развивается местный или системный рецидив, а 16–35 % пациентов получают терапию 2-й линии в течение 5 лет после первоначальной терапии [1–6].

16.2. Определения

16.2.1. Критерии неблагоприятного исхода

В предыдущие годы неблагоприятным исходом считали рецидив, выявленный методом ПРИ, или появление отдаленных метастазов. После исследования Round и соавт. [7], в котором было показано, что ни у одного пациента, наблюдаемого в течение более 5 лет, не развивается рецидива РПЖ без сопутствующего повышения уровня ПСА, в настоящее время неблагоприятным исходом считается подъем уровня ПСА.

Уровень ПСА, который служит индикатором неэффективного лечения, отличается у пациентов после РПЭ и после ДЛТ. После позадилоной РПЭ рецидив рака в соответствии с международным консенсусом

устанавливается при 2 последовательных повышениях уровня ПСА > 0,2 нг/мл [6, 8]. Тем не менее наиболее приемлемый критерий биохимической прогрессии после РПЭ пока не определен.

В ретроспективном анализе данных 2782 пациентов, которым выполнили РПЭ по поводу локализованного РПЖ, Amling и соавт. [9] определили наилучший пороговый уровень ПСА для определения биохимического рецидива. Как только выявлялось повышение уровня ПСА, последующий его рост наблюдался у 49, 62 и 72 % пациентов с пороговым уровнем ПСА 0,2; 0,3 и 0,4 нг/мл соответственно. Эти данные показывают, что только у половины пациентов с уровнем ПСА 0,2 нг/мл в дальнейшем развивается прогрессия, и поэтому вначале за такими пациентами можно наблюдать [9]. Схожие данные представлены Stephenson и соавт. (2006) [10], которые установили пороговый уровень ПСА $\geq 0,4$ нг/мл как оптимальный индикатор развития отдаленных метастазов из 10 возможных на основании данных ретроспективного обзора 75 пациентов с развившимися отдаленными метастазами после РПЭ. Поэтому сейчас уровень $\geq 0,4$ нг/мл считается оптимальным для определения прогрессирования, имеющего клиническую значимость, которое требует спасительной терапии.

После ЛТ доказанным критерием биохимического рецидива являются 3 последовательных повышения уровня ПСА в соответствии с рекомендациями рабочей группы ASTRO по достижению консенсуса [11]. Согласно новому определению биохимический рецидив диагностируется при повышении уровня ПСА ≥ 2 нг/мл выше надира независимо от его уровня [12].

16.2.2. Определение рецидива

- После РПЭ – критерием рецидива РПЖ является уровень ПСА > 0,2 нг/мл, подтвержденный 2 последовательными измерениями.
- После ДЛТ – критерием рецидива РПЖ является повышение уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира.

16.3. Местный или системный рецидив

Для определения дальнейшей тактики лечения после выявления биохимического рецидива большое значение имеет дифференцирование местного и отдаленного рецидива. Примерно у 50 % пациентов, которым выполняют позадилодную РПЭ, развивается местный рецидив, а в оставшихся случаях развивается либо отдаленный рецидив, либо и отдаленный, и местный рецидив [11].

Важные параметры для дифференциации местного или отдаленного рецидива включают:

- время повышения уровня ПСА после операции;
- скорость нарастания ПСА;
- время удвоения ПСА;
- патоморфологическую стадию;
- индекс Глисона, определенный по удаленному препарату.

Повышение уровня ПСА в течение первых 2 лет после РПЭ характерно для развития отдаленного рецидива [12]. Исследователи показывают, что медиана времени удвоения ПСА < 4 мес может указывать на отдаленный рецидив, а показатель > 12 мес служит индикатором местного рецидива [13]. По данным недавно проведенного исследования [14], у 94 % пациентов с местным рецидивом скорость нарастания ПСА составила < 0,75 нг/мл/год, а у 56 % пациентов с отдаленным рецидивом она составляла > 0,75 нг/мл/год. Выполнение биопсии пузырно-уретрального анастомоза под контролем УЗИ для диагностирования местного рецидива не показано из-за низкой чувствительности и прогностической точности данного метода у пациентов с уровнем ПСА < 1,0 нг/мл.

После ЛТ любое постоянное повышение уровня ПСА после достижения надира – это показатель местного рецидива, системного метастазирования или их комбинации [11, 14–16]. Однако из-за хорошо известного феномена скачкообразного изменения уровня ПСА в соответствии с рекомендациями ASTRO биохимический рецидив устанавливается при повышении уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира. После ЛТ позднее и медленное повышение уровня ПСА указывает на развитие местного рецидива.

Критерии местного рецидива:

- По результатам биопсии ПЖ, выполненной через 18 мес или позднее после ЛТ, выявляются злокачественные клетки с одновременным повышением уровня ПСА. Однако выполнение биопсии ПЖ показано, только если пациенту планируется проведение вторичной местной спасительной радикальной терапии.
- По данным КТ или МРТ и остеосцинтиграфии нет признаков отдаленного метастазирования.

16.3.1. Определение местного и системного рецидива

- Можно с 80 % точностью прогнозировать развитие местного рецидива после РПЭ при повышении уровня ПСА более чем через 3 года после операции, времени удвоения ПСА ≥ 11 мес, индексе Глисона ≤ 6 и стадии \leq pT3a pN0, pTx R1.
- Можно с > 80 % точностью прогнозировать развитие системного рецидива после РПЭ при повышении уровня ПСА менее чем через 1 год после операции, времени удвоения ПСА 4–6 мес, индексе Глисона 8–10 и стадии pT3b, pTxpN1.

- Местный рецидив после ЛТ диагностируется при положительном результате биопсии и отсутствии опухоли при визуализации.
- Выполнение биопсии ПЖ после ЛТ необходимо, только если конкретному пациенту планируется проводить местное лечение, например спасительную РПЭ.

16.4. Оценка биохимического рецидива

Перед интенсивным диагностическим обследованием пациента с биохимическим рецидивом после местного лечения необходимо определить, требуется ли пациенту спасительная или системная терапия. Все диагностические методы необходимо выполнять только в том случае, если от их результатов зависит тактика лечения.

В последние годы необходимо подтверждать рецидив рака у пациентов с повышением уровня ПСА после первичного радикального лечения проведением дополнительных методов исследования, включая физикальное исследование и УЗИ, а также радиологические методы или биопсию ложа ПЖ и зоны пузырно-уретрального анастомоза.

При отсутствии клинических симптомов помимо биохимической прогрессии вероятность положительных результатов исследований невелика. Lange и соавт. [14] показали, что биохимический рецидив предшествует появлению клинических симптомов на 6–48 мес. В целом проведение ПРИ у мужчин с неопределяемым или очень низким уровнем ПСА не имеет клинического значения. В недавно проведенном Bek и соавт. исследовании [17] только у 4 (5,5 %) из 72 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ при ПРИ были выявлены изменения.

Для дифференцирования местного и системного рецидива и выбора наиболее подходящей стратегии лечения применяют методы визуализации. Однако необходимо помнить, что большинство из них не обладает достаточной чувствительностью, чтобы выявить анатомическую локализацию рецидива РПЖ при уровне ПСА < 0,5 или 1,0 нг/мл.

16.4.1. Диагностические методы при биохимическом рецидиве после РПЭ

Обычно для оценки пациента с подъемом уровня ПСА после первичного лечения применяются остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости. Однако оба данных метода имеют низкую чувствительность и специфичность, и к ним можно не прибегать при рутинном обследовании пациентов с рецидивом. Недавно Cher и соавт. [18] оценили результаты 144 остеосцинтиграфий у 93 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ, из которых 122 больным была выполнена РПЭ без ГТ, а 22 пациента получали неоадьювантную или адьювантную ГТ. Только в 4,1 и 27 % случаев при остеосцинтиграфии были выявлены метастазы; наименьший уровень ПСА в случае положительного результата среди пациентов, которым не проводили адьювантную ГТ, составил 46 нг/мл, а среди пациентов, которые получали ГТ, он составил 15,47 нг/мл.

Вероятность положительного результата остеосцинтиграфии остается $\leq 5\%$ при уровне ПСА < 40 нг/мл. Схожие данные были получены и другими авторами, которые показали, что у пациентов с истинно положительным результатом остеосцинтиграфии уровень ПСА составляет > 60 нг/мл, а скорость нарастания ПСА – 22 нг/мл/год [19, 20]. При логистическом регрессионном анализе было определено, что уровень и скорость нарастания ПСА позволяют прогнозировать результат остеосцинтиграфии, а скорость нарастания ПСА – результат КТ. У 132 пациентов с биохимическим рецидивом вероятность положительного результата остеосцинтиграфии и КТ составляла 9,4 и 14 % соответственно. Однако результаты могут несколько отличаться между пациентами после позадилоной РПЭ и после ЛТ, что было показано Johnstone и соавт. [21] в исследовании, в котором результаты остеосцинтиграфии были положительными в 5 и 30 % случаев соответственно.

Таким образом, остеосцинтиграфия и КТ не имеют достаточной диагностической ценности при уровне ПСА < 20 нг/мл или скорости его нарастания > 20 нг/мл/год.

МРТ с эндоректальной катушкой описана как полезный метод для определения местного рецидива после РПЭ [22]. В серии наблюдений 48 пациентов местный рецидив был достоверно диагностирован у 81 % при среднем уровне на момент диагностики ПСА 2 нг/мл.

В другой серии, включавшей 72 пациента с биохимическим рецидивом после РПЭ, также оценивали диагностическую точность МРТ с эндоректальной катушкой [23]. Средний уровень ПСА составлял $1,23 \pm 1,3$ нг/мл, и МРТ проводили на аппарате мощностью 1,5 Т. Эти данные сравнивали с различными стандартами для диагностики местного рецидива:

- результатами биопсии из ложа ПЖ;
- результатами ПЭТ с применением холина;
- снижением или повышением уровня ПСА после облучения таза;
- динамикой уровня ПСА во время активного наблюдения.

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность и точность составили соответственно 61,4; 82,1; 84,4; 57,5 и 69,4 % для МРТ без контрастного усиления и 84,1; 89,3; 92,5; 78,1 и 86,1% для МРТ с эндоректальной катушкой. Между 2 методами было обнаружено статистически значимое различие в точности и чувствительности ($\chi^2 = 5,33$; $p = 0,02$ и $\chi^2 = 9,00$; $p = 0,0027$).

Хотя МРТ с эндоректальной катушкой обладает достаточной чувствительностью и служит прогностически важным методом для выявления местного рецидива после РПЭ, в настоящее время она не является рутинным исследованием, которое необходимо проводить каждому пациенту. Это связано с тем, что местный и системный рецидив дифференцируют при уровне ПСА < 0,5 нг/мл (см. разд. 16.6). При таком уровне ПСА МРТ с эндоректальной катушкой пока остается недостаточно чувствительным и точным методом диагностики.

Для раннего выявления местного или системного рецидива при многих злокачественных опухолях также успешно применяется ПЭТ. Хотя пока опубликовано немного данных по ее эффективности в определении местного рецидива после РПЭ, эти данные обнадеживают [23, 24]. Однако необходимо помнить, что накопление ¹¹С-холина неспецифично для РПЖ и иногда может возникать при воспалительных изменениях в ПЖ.

В серии, включающей 31 пациента с признаками биохимического прогрессирования после РПЭ, было показано, что ПЭТ с ¹¹С-ацетатом имеет высокую чувствительность и специфичность для определения местного рецидива при уровне ПСА > 1 нг/мл [24]. В другом недавно проведенном исследовании с включением 43 пациентов с впервые диагностированным РПЖ была обнаружена достоверная корреляция между накоплением ¹¹С-холина и интрапростатической локализацией РПЖ, установленной в удаленном при РПЭ препарате [25].

Схожие результаты были получены при диагностике местного рецидива РПЖ после ЛТ [26]. Однако чувствительность ¹¹С-холин-ПЭТ в определении экстрапростатического прорастания оказалась достоверно ниже, чем таковая МРТ.

В самых последних исследованиях по оценке роли ¹¹С-холин-ПЭТ/КТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ была показана достоверная корреляция с уровнем ПСА: чувствительность в определении локализации метастазов составила 20–36 % при уровне ПСА ≤ 1 нг/мл, но возрастала до 63–83 % при уровне ПСА ≥ 3 нг/мл [27–30].

Castelucci и соавт. (2009) [31] оценивали влияние уровня общего ПСА на момент выполнения ¹¹С-холин-ПЭТ/КТ (триггерного ПСА), скорости нарастания ПСА и времени удвоения уровня ПСА на показатели диагностирования РПЖ у 190 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ (средний уровень 4,2 нг/мл; медиана 2,1 нг/мл; диапазон 0,2–25,4 нг/мл). ¹¹С-холин-ПЭТ/КТ позволила выявить рецидив РПЖ у 74 (38,9 %) из 190 пациентов. Показатели выявления РПЖ составили 25, 41 и 67 % в 4 подгруппах с разным уровнем ПСА. Получены следующие данные:

- 19 % в группе с уровнем ПСА ≤ 1 нг/мл ($n = 51$);
- 25 % в группе с уровнем ПСА от 1 до 2 нг/мл ($n = 39$);
- 2 < уровень ПСА ≤ 5 нг/мл ($n = 51$);
- уровень ПСА > 5 нг/мл ($n = 49$).

Было показано статистически достоверное различие в триггерном уровне ПСА в группе с положительным результатом ПЭТ (медиана уровня ПСА 4,0 нг/мл) и группе с отрицательным результатом ПЭТ (медиана уровня ПСА 1,4 нг/мл) ($p = 0,0001$) при оптимальном минимальном триггерном значении уровня ПСА 2,43 нг/мл. В группе 106 пациентов было отмечено статистически значимое различие времени удвоения уровня и скорости нарастания ПСА при положительном ($p = 0,04$) и отрицательном результате ПЭТ ($p = 0,03$). Показатель выявления РПЖ с помощью ¹¹С-холин-ПЭТ/КТ у пациентов со скоростью нарастания ПСА < 1 нг/мл/год ($n = 33$), от 1 до 2 нг/мл/год ($n = 26$), от 2 до 5 нг/мл/год ($n = 19$) и > 5 нг/мл/год ($n = 28$) составил 12, 34, 42 и 70 % соответственно. Показатели выявления РПЖ с применением ¹¹С-холин-ПЭТ/КТ у пациентов со временем удвоения уровня ПСА > 6 мес ($n = 45$), от 4 до 6 мес ($n = 20$), от 2 до 4 мес ($n = 31$) и ≤ 2 мес ($n = 10$) составили соответственно 20, 40, 48 и 60 %.

Роль ПЭТ/КТ с холином в определении местного или системного рецидива у мужчин с подъемом уровня ПСА после ЛТ до конца не изучена в связи с достаточностью данных исследований [32, 33]. Таким образом, в настоящее время нельзя дать какие-либо окончательные рекомендации. Чувствительность и специфичность метода в диагностике поражения ЛУ более низкие, и поэтому нельзя рекомендовать рутинное применение ¹¹С-ПЭТ, особенно при уровне ПСА < 1 нг/мл.

Новым методом диагностики может стать иммуносцинтиграфия с использованием моноклональных антител, меченных радиофармпрепаратом, к простатспецифическому мембранному антигену мессенджера РНК (PSMA), известному как 111-индия капромаба пендетид. Точность данного метода в определении места рецидива при повышении уровня ПСА после позадилоной РПЭ достигает 81 % [34–37]. Неависимо от уровня ПСА, сканирование с капромаба пендетидом имеет диагностическую точность 60–80 %, и оно может помочь в определении тактики лечения в зависимости от локализации рецидива РПЖ. В недавнем исследовании [35] с включением 255 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и уровнем ПСА < 4,0 нг/мл было показано накопление капромаба пендетида в 72 % случаев, без наличия корреляции с послеоперационным уровнем ПСА (0,1–4,0 нг/мл).

Примерно у 31, 42 и 25 % пациентов было определено соответственно локальное, локорегиональное и системное накопление препарата, что позволяет назначить терапию в соответствии с типом рецидива. Тем не менее иммуносцинтиграфия не является широкодоступным методом, и из-за небольшого количества резуль-

татов ее можно рекомендовать только как экспериментальный метод визуализации без применения в повседневной клинической практике.

До недавнего времени для исключения местного рецидива после позадилоной РПЭ или ЛТ выполняли биопсию ложа ПЖ, зоны анастомоза или ПЖ под ТРУЗИ-контролем. Однако доступные данные клинических исследований показывают, что выполнение рутинной биопсии зоны пузырно-уретрального анастомоза не оправдано из-за низкой частоты верификации – всего 54 % [33–37]. Диагностическая ценность биопсии повышается примерно до 80 % только при наличии пальпируемого образования или гипоэхогенного очага при ТРУЗИ. Кроме того, было показано наличие сильной корреляции между уровнем ПСА и выявлением РПЖ по данным биопсии [36–40]; она была положительной в 28 и 70 % случаев при уровне ПСА < 0,5 нг/мл и > 2,0 нг/мл соответственно. Поэтому эти данные свидетельствуют о том, что для клинической практики достаточно определять уровень и время удвоения ПСА, тем самым избегая рутинной биопсии в зоне анастомоза. Кроме того, ВСБР у пациентов с рецидивом, подтвержденным результатами биопсии, достоверно не отличается от таковой у пациентов только с биохимическим рецидивом, который не подтверждался данными биопсии.

16.4.2. Методы диагностики при биохимическом рецидиве после ЛТ

В отношении биохимического рецидива после ЛТ в соответствии с рекомендациями консенсуса ASTRO в настоящее время не следует выполнять рутинную биопсию ПЖ для оценки пациентов с биохимическим рецидивом [15]. Однако подтверждение местного рецидива с помощью биопсии ПЖ является краеугольным камнем при принятии решения о проведении спасительной РПЭ у пациентов с повышением уровня ПСА после достижения надира после ЛТ [41].

Общие рекомендации – проводить биопсию через 18 мес после ДЛТ или брахитерапии и через 3 мес после криоабляции или HIFU-терапии. Пациентам с повышенным уровнем ПСА и подтвержденным результатами биопсии рецидивом через 2 года после ЛТ устанавливается диагноз истинного местного рецидива, и им можно рекомендовать выполнение спасительной РПЭ.

В недавних исследованиях оценивали эффективность МРТ с эндоректальной катушкой, МР-спектроскопии и МРТ с динамическим контрастированием в выявлении местного рецидива РПЖ после ЛТ [42–44]. Результаты показали, что МРТ позволяет дифференцировать местный рецидив РПЖ от доброкачественных узелков из-за низкой интенсивности сигнала в режиме T2-усиления. МРТ с эндоректальной катушкой и МР-спектроскопия имеют большую чувствительность в определении рецидива, чем ТРУЗИ или биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ. МРТ с эндоректальной катушкой также дает важную информацию о наличии экстракапсулярного прорастания и инвазии в семенные пузырьки с чувствительностью и специфичностью 86 и 96 % соответственно.

Поэтому настоятельно рекомендуется включать МРТ с эндоректальной катушкой в диагностическое обследование пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ, если им планируется проводить местное спасительное лечение.

16.4.3. Методы диагностики у пациентов с биохимическим рецидивом

- КТ органов малого таза и брюшной полости обладает низкой чувствительностью и специфичностью у пациентов с уровнем ПСА < 20 нг/мл или скоростью нарастания ПСА < 2 нг/мл/год после РПЭ
- МРТ с эндоректальной катушкой или ПЭТ могут позволить определить местный рецидив при уровне ПСА > 1–2,0 нг/мл, но они не применяются в рутинной клинической практике для раннего выявления местного рецидива
- После ЛТ местный рецидив диагностируется при положительном результате биопсии, выполненной минимум через 18 мес после лечения
- МРТ с эндоректальной катушкой имеет важное значение для пациентов, которым планируется проведение спасительной РПЭ

16.5. Лечение при только биохимическом рецидиве

Время и вид лечения при биохимическом рецидиве после РПЭ или ЛТ до сих пор точно не определены.

Виды терапии после наблюдения пациентов, которым провели РПЭ:

- ДЛТ ложа ПЖ;
- андрогенная блокада (МАБ);
- ИАБ;
- комбинация антиандрогенов с ингибиторами 5- α -редуктазы;
- ранняя химиогормональная терапия.

Те же виды лечения можно проводить при биохимическом рецидиве после ДЛТ. Кроме того, отобранным пациентам по строгим показаниям могут быть показаны спасительная РПЭ, криоабляция и брахитерапия.

16.5.1. ЛТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ

К настоящему времени опубликованы результаты 3 крупных рандомизированных контролируемых исследований по адьювантной ЛТ [45–48]. Во всех из них показано, что преимущество в 5-летней ВСБР для адьювантной ЛТ составляет не менее 15 %. Самое крупное (EORTC 22911, $n = 1005$) и самое маленькое (ARO-96-02, $n = 307$) исследования были достаточно статистически мощными для определения преимущества в ВСБР, при этом в 3-м исследовании, SWOG-S8794 ($n = 431$) основной целью была выживаемость, свободная от метастазов. Во всех 3 исследованиях были одинаковые критерии включения; однако в исследовании EORTC также включали пациентов со стадией pT2R1, тогда как в 2 других исследованиях допускались только пациенты со стадией pT3 с положительным или отрицательным хирургическим краем. Во все 3 исследования было включено достаточное число пациентов (63–68 %) с положительным хирургическим краем.

Следует отметить, что в этих исследованиях отличался уровень ПСА после РПЭ у пациентов перед рандомизацией в группу адьювантной ДЛТ. В исследовании, проведенном в Германии, ARO-96-02, рандомизировали только пациентов с уровнем ПСА $< 0,1$ нг/мл. В исследовании EORTC у 11 % пациентов уровень ПСА до рандомизации составлял $> 0,2$ нг/мл, а в исследовании SWOG – у 34 %. Таким образом, значительному числу пациентов в исследованиях EORTC и SWOG проводили скорее спасительную ЛТ при повышенном уровне ПСА, чем адьювантную. Поэтому интересно, что не все пациенты группы адьювантной терапии получали спасительную ЛТ до развития биохимического рецидива. В исследовании EORTC отсроченная или спасительная ЛТ ложа ПЖ проводилась у 55 % пациентов с повышенным уровнем ПСА, в исследовании SWOG – у 33 % пациента. Таким образом, в этих исследованиях нельзя было оценить, имеет ли преимущество адьювантная перед спасительной, так как в контрольной группе только половине пациентов провели ЛТ до выявления биохимического рецидива. Действительно, авторы исследования EORTC предположили, что спасительная ЛТ может быть эквивалентной по эффективности адьювантной, но при условии, что уровень ПСА составляет < 1 нг/мл [46]. Тем не менее только исследованию SWOG хватило статистической мощности для оценки влияния отсроченной ЛТ, потому что оно было единственным исследованием, в котором оценка выживаемости, свободной от метастазов, была основной целью. В исследовании SWOG пациентам контрольной группы реже проводили спасительную ЛТ (33 %). Однако только при медиане наблюдения более 12 лет в группе адьювантной терапии было получено преимущество в выживаемости, свободной от метастазов, что свидетельствует о том, что нецелесообразно проводить адьювантную ЛТ пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет [45, 47].

Проводилось много исследований по проведению ЛТ у пациентов с биохимическим рецидивом после позадилоной РПЭ. В результате этого растет число факторов, которые позволяют прогнозировать результаты и определить тактику ведения пациента – наблюдение, ЛТ или ГТ. Как подтверждено различными исследованиями, уровень ПСА до ЛТ имеет первостепенное значение для получения оптимальных результатов лечения [41–44, 49–53]:

- Используя пороговый уровень ПСА до ЛТ $< 2,5$ нг/мл, Wu и соавт. [49] и Schild и соавт. [50] получили показатели безрецидивной выживаемости 53 и 76 % по сравнению с 8 и 26 % соответственно у пациентов с уровнем ПСА $> 2,5$ нг/мл.
- Forman и соавт. (1997) [51] выяснили, что показатели безрецидивной выживаемости составляют 83 % по сравнению с 33 % у пациентов с уровнем ПСА после рецидива $< 2,0$ нг/мл и $> 2,0$ нг/мл соответственно.
- Nudell и соавт. (1999) [44] определили, что показатели ВПП составляли 58 и 21% у пациентов, которым проводили облучение ложа ПЖ, при уровне ПСА менее или более 1,0 нг/мл соответственно.

На основании этих данных ASTRO опубликовали данные консенсуса по рекомендациям дозы не менее 64 Гр при уровне ПСА $< 1,5$ нг/мл после позадилоной РПЭ [15]. Кроме того, недавние публикации [53–58] подтвердили результаты ранней спасительной ДЛТ, показав достоверное различие в 5-летних показателях ВСБР и общей выживаемости у пациентов с биохимическим или с пальпируемым местным рецидивом. В другом исследовании Stephenson и соавт. (2007) [59] оценивали прогностические модели для определения результатов спасительной ДЛТ в когорте из 1 603 пациентов с биохимической прогрессией после РПЭ, которые были прооперированы в 17 Североамериканских специализированных клиниках. Авторы показали достоверную взаимосвязь между уровнем ПСА перед началом ДЛТ и результатом лечения: 6-летняя ВСБР составила 48 % у пациентов с уровнем ПСА $< 0,5$ нг/мл, но только 40, 28 и 18 % при уровне ПСА 0,51–1 нг/мл, 1,01–1,5 нг/мл и $> 1,5$ нг/мл соответственно.

В группах неадьювантной ДЛТ в исследованиях SWOG и EORTC медиана времени до спасительной ДЛТ составила 2 и 2,2 года соответственно. В исследовании SWOG 8974 у 23 % пациентов уровень ПСА до ДЛТ составлял $> 1,5$ нг/мл. В подгрупповом анализе данного исследования Swanson и соавт. (2007) [60] показали, что выживаемость, свободная от метастазов, улучшалась после спасительной ДЛТ независимо от уровня ПСА после РПЭ ($< 0,2$; 0,2–1,0; $> 1,0$ нг/мл). Однако преимущество в результатах лечения было более ярко выражено при минимальном уровне ПСА. Эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на меньшую эффективность спасительная ДЛТ позволяет увеличить выживаемость, свободную от метастазов.

В недавнем сравнительном многоцентровом исследовании по адьювантной и спасительной ДЛТ у пациентов после РПЭ при РПЖ стадии pT3–4N0, Trabulsi и соавт. (2008) [61] показали преимущество в ВСБР

адьювантной ДЛТ перед спасительной. Примечательно, что при многофакторном регрессионном анализе Кокса выполнение адьювантной или спасительной ДЛТ не были независимыми прогностическими факторами выживаемости, свободной от метастазов, без учета неблагоприятных клинических и патологических факторов.

Недавно были опубликованы данные по общей выживаемости после спасительной ДЛТ. В группе пациентов с медианой наблюдения 9 лет после РПЭ наиболее выраженное преимущество в канцер-специфической смертности для спасительной ДЛТ наблюдалось у пациентов со временем удвоения ПСА ≤ 6 мес, которым проводили спасительную ДЛТ лока ПЖ в течение 2 лет после повышения уровня ПСА [62]. Это свидетельствует о том, что местная терапия позволяет продлить канцер-специфическую выживаемость у пациентов, которые имеют риск развития системного прогрессирования и у которых наименее эффективно выполнение спасительной ДЛТ. Считается, что пациентам с медленно прогрессирующим РПЖ, несмотря на риск системного прогрессирования, выполнение спасительной ДЛТ может не улучшать результаты, потому что у них низкий риск развития летального РПЖ. Конечно, для ответа на этот вопрос необходимы данные более длительного наблюдения, а также проведение дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

16.5.1.1. Доза, поля облучения, осложнения

Во всех 3 рандомизированных исследованиях по адьювантной ЛТ применяли дозу < 66 Гр, которая в настоящее время наиболее часто используется для адьювантной и спасительной ДЛТ. Однако следует отметить, что, как и в исследованиях по эскалации дозы при первичной ДЛТ, повышение дозы облучения при спасительной терапии может улучшить биохимический ответ без повышения частоты местных осложнений [63, 64]. Повышение доз до 70 Гр дает более высокие показатели ВСБР, а для достижения ВСБР 50 % необходима доза 66,8 Гр. Можно применять даже более высокие дозы, особенно при использовании усовершенствованных методов визуализации, например координатных меток [65]. Данные о том, что после адьювантной ДЛТ в дозе 60 Гр у 9 % пациентов развивается местный рецидив, свидетельствуют о повышении дозы и поля облучения [60]. Показано, что при проведении адьювантной или спасительной ДЛТ лока ПЖ различия между радиотерапевтами в границах поля облучения составляют до 65 % [66, 67], несмотря на клинические рекомендации [68]. Поэтому важно не пропустить развитие местных осложнений. В исследовании EORTC 22911 у 3,1 % пациентов пришлось прекратить адьювантную ДЛТ из-за развития местных осложнений, преимущественно диареи. Хотя после адьювантной или спасительной ДЛТ лока ПЖ редко развиваются осложнения III или IV степени, в исследованиях EORTC 22911 (2,6 и 4,2 %) и SWOG S8794 частота осложнений, особенно стриктур уретры (ОР 9) и недержания мочи (ОР 2,3), была почти в 2 раза выше в группе адьювантной ДЛТ.

16.5.2. ГТ

Системный рецидив после РПЭ прогнозируется с точностью ≥ 80 % при биохимическом рецидиве, возникшем в период < 1 года после РПЭ, времени удвоения уровня ПСА 4–6 мес, индексе Глисона 8–10 и стадии рТ3b, рТхрN1. По данным некоторых исследований, ранняя ГТ позволяет отсрочить прогрессирование и, возможно, получить более высокую выживаемость [69, 70].

16.5.2.1. Адьювантная ГТ после РПЭ

В отсутствии рандомизированных контролируемых исследований по биохимическому рецидиву после РПЭ необходимо опираться на ретроспективные данные или экстраполировать данные по другим клиническим ситуациям, например у пациентов с метастатическим или местно-распространенным неметастатическим РПЖ. Однако важность этих данных для пациентов с растущим уровнем ПСА после операции остается недоказанной. В 2 рандомизированных исследованиях сравнивали раннюю (после диагностики) и отсроченную ГТ (при прогрессировании) у пациентов с РПЖ. В исследование, проведенное MRC, включались пациенты с местно-распространенным или метастатическим РПЖ без симптомов заболевания, а в исследование, проведенное EORTC, – пациенты с впервые диагностированным РПЖ (T0–4N0M0). Было показано, что хотя ранняя ГТ позволяет отсрочить прогрессирование рака, она необязательно дает преимущество в канцер-специфической выживаемости [71,72].

Преимущество ранней (адьювантной) ГТ после РПЭ в отношении выживаемости подтверждено только у пациентов с поражением ЛУ и лишь в 1 рандомизированном исследовании [69, 70]. Обновленные результаты многоцентрового исследования, проведенного ESOG, при медиане наблюдения 11,9 года показывают достоверное преимущество в общей, канцер-специфической выживаемости и ВПП у пациентов с поражением ЛУ (N+), которые получали раннюю ГТ [70].

Адьювантная терапия бикалутамидом 150 мг позволила снизить частоту прогрессирования у пациентов с местно-распространенным РПЖ, но не привела к улучшению общей выживаемости [73]. В нескольких ретроспективных анализах, проведенных в клинике Майо, было показано, что адьювантная ГТ после РПЭ у пациентов с РПЖ стадии рТ3b и N+ оказывает положительное влияние на время до прогрессирования и канцер-специфическую смертность [74–76]. Однако в недавней крупной серии, проведенной клиникой Мейо, с медианой наблюдения 10,3 года было показано, что адьювантная ГТ у пациентов с оперированным РПЖ стадии N+ снижает риск биохимического и местного рецидива, но достоверно не изменяет показатели системного прогрессирования или канцер-специфическую выживаемость.

мость [77]. В недавнем ретроспективном исследовании с медианой наблюдения 5,2 года было отмечено, что результаты ранней и отсроченной ГТ (при биохимическом рецидиве) у пациентов с оперированным РПЖ стадии N+ существенно не различались [78]. В неэкспериментальном исследовании показано, что отсрочка ранней ГТ у пациентов с поражением ЛУ после РПЭ не приводит к снижению выживаемости. Не было обнаружено статистически значимого различия в выживаемости при назначении адъювантной ГТ через 90, 150, 180 и 365 дней после операции. Эти результаты необходимо подтвердить данными проспективного исследования [79].

16.5.2.2. Послеоперационная ГТ при биохимическом рецидиве

Андрогенная депривация

Хотя пациентам с биохимическим рецидивом после операции ГТ часто проводят еще до развития отдаленных метастазов, эффективность такого подхода не доказана. В ретроспективном исследовании данных 1352 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ в группе ранней ГТ (после рецидива ПСА, но до появления клинических метастазов) и группе отсроченной ГТ (ко времени клинических метастазов) не было показано достоверного различия во времени до развития клинических симптомов метастазов. Однако после стратификации по риску было показано, что ранняя ГТ позволяет увеличить время до развития клинических симптомов метастазов у пациентов с РПЖ группы высокого риска с индексом Глисона > 7 и/или временем удвоения уровня ПСА ≤ 12 мес. Проведение ГТ не отражалось на показателях канцер-специфической смертности [80].

В недавнем ретроспективном исследовании большой группы пациентов с РПЖ группы высокого риска, проведенном в клинике Майо, показано, что адъювантная ГТ (в течение 90 дней после РПЭ) несколько повышает канцер-специфическую выживаемость и выживаемость, свободную от системного прогрессирования. Тем не менее, если ГТ проводили после прогрессирования заболевания (при биохимическом рецидиве или развитии отдаленных метастазов), она не давала преимуществ в выживаемости. Необходимо подчеркнуть, что не наблюдалось улучшения показателей общей выживаемости (83 % для обеих групп) и что различие в канцер-специфической и выживаемости, свободной от системного прогрессирования, составляло всего 3 и 5% соответственно [81].

В недавно проведенном ретроспективном исследовании, включавшем 422 пациента с биохимическим рецидивом после РПЭ, у 123 развились отдаленные метастазы, из которых 91 пациенту проводили отсроченную ГТ при подтверждении метастазов после РПЭ. Авторы пришли к заключению, что при тщательном наблюдении пациентов после биохимического рецидива отсроченная ГТ может давать успешные результаты и высокую выживаемость с медианой времени от РПЭ до смерти 168 мес. Однако достоверность результатов этих 3 исследований ограничена их ретроспективным дизайном и недостаточной оценкой побочных эффектов длительной ГТ. Прежде чем можно будет рекомендовать раннюю ГТ в клинической практике, необходимо получить данные хорошо спланированных проспективных рандомизированных исследований.

Антиандрогены

Несмотря на то что гинекомастия и болезненность молочных желез были самыми частыми побочными эффектами при лечении локализованного и местно-распространенного РПЖ, частота приливов, потери либидо и эректильной дисфункции была достоверно ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ и МАБ [83]. Антиандрогены могут быть хорошей альтернативой другим видам ГТ при лечении биохимического рецидива, особенно у молодых, практически здоровых пациентов. В проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании при применении бикалутамида (150 мг) в адъювантном режиме после РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ в группе бикалутамида показан достоверно более низкий риск развития объективной прогрессии. Однако показатели общей выживаемости не различались между группами [84]. В настоящее время у пациентов с биохимическим рецидивом оценивается эффективность терапии низкими дозами флутамида (250 мг). Применение бикалутамида (150 мг/сут) в данной группе пациентов еще не изучалось [85].

Интермиттирующая андрогенная блокада

ИАБ исследуется в качестве потенциальной альтернативы МАБ с целью:

- увеличения времени до развития андрогенной независимости и ГР РПЖ;
- уменьшения побочных эффектов;
- снижения стоимости длительного лечения.

Недавно Кокрановское сообщество установило, что отсутствуют данные длительного наблюдения, полученные в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, которые подтверждали бы преимущество ИАБ перед МАБ в отношении выживаемости. По некоторым данным, проведение ИАБ позволяет несколько снизить частоту развития нежелательных явлений [86]. Тем не менее, несмотря на потенциальные преимущества ИАБ, не проводились проспективные рандомизированные исследования в отношении пациентов с биохимическим рецидивом, и отсутствуют клинические исследования

с достаточными данными по эффективности ИАБ при длительном применении, подтверждающие ее целесообразность в клинической практике. Анализ результатов исследований, в ходе которых проводили ИАБ у пациентов с биохимическим рецидивом [87–91], показал, что пороговый уровень ПСА при включении в исследования значительно варьировал, так же как и уровень ПСА при прекращении ГТ. Только исследование, включавшее 150 пациентов, проведенное Tunn и соавт. (2003), было достаточно хорошо спланированным по дизайну, чтобы можно было сделать важные клинические выводы. Пациентам назначали ИАБ в течение 9 мес при уровне ПСА после РПЭ > 3,0 нг/мл, и у всех пациентов удалось достичь надира ПСА < 0,5 нг/мл. ИАБ возобновляли при уровне ПСА > 3,0 нг/мл. После среднего периода наблюдения 48 мес и средней продолжительности ГТ 26,6 мес, ни у одного из пациентов не наблюдалось прогрессирования до ГР РПЖ. В то же время ИАБ может быть эффективной у отобранных строго по показаниям, тщательно наблюдаемых и информированных пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ.

Минимальная андрогенная блокада

В некоторых исследованиях изучали комбинацию финастерида и флутамида для лечения пациентов с биохимическим рецидивом, так как оба препарата взаимно усиливают свое действие путем блокирования интрапростатического превращения тестостерона в ДГТ и блокирования интрацитоплазматических рецепторов к ДГТ [92–94]. В последнем отчете [93], по данным 73 пациентов, применение финастерида (10 мг/сут) и низких доз флутамида (250 мг/сут) в течение 6 мес позволило получить средний надир ПСА 1,35 нг/мл. При этом только у 62 % пациентов был достигнут надир ПСА < 0,2 нг/мл. После среднего периода наблюдения 15 мес ни одного из пациентов не перевели на традиционную ГТ. Однако обязательно необходимо более длительное наблюдение большей когорты пациентов и проведение рандомизированных исследований III фазы с использованием современных антиандрогенов, дающих меньшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ и печени.

ГТ после РПЭ в комбинации с ЛТ и/или ХТ

Добавление ГТ к спасительной ЛТ ($n = 78$) не дает дополнительного повышения канцер-специфической выживаемости [94]. В недавнем исследовании II фазы, включавшем 74 пациента с биохимическим рецидивом после РПЭ, было показано, что комбинация спасительной ЛТ и 2 лет МАБ (кастрация + пероральный антиандроген) оказывает относительно невыраженное влияние на отдаленные показатели качества жизни [95]. Тем не менее необходимо получить больше данных по эффективности комбинированной терапии, а при ее проведении следует учитывать возможное увеличение числа осложнений. С большим интересом ожидаются результаты недавно завершеного рандомизированного контролируемого исследования III фазы RTOG-9061, в ходе которого у пациентов после РПЭ сравнивали ЛТ + плацебо и комбинацию ЛТ и бикалутамида (150 мг/сут).

Недавно началось крупное рандомизированное контролируемое исследование, проводимое группой Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery и спонсируемое MRC. В рамках исследования изучают значение времени начала ЛТ (адьювантная или ранняя спасительная) и длительности ГТ (отсутствие терапии или короткий курс или длительная ГТ), проводимой в комбинации с послеоперационной ЛТ. Основной целью является канцер-специфическая выживаемость. Вторичные цели включают общую выживаемость, ГТ, проводимую вне рамок протокола, и осложнения терапии. В исследовании также должны оценить длительное влияние ДЛТ после РПЭ на сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и ЖКТ и отдаленное влияние ГТ на сексуальную функцию и общее качество жизни. Пациентам будут предлагать заполнить 4 короткие анкеты. Такое анкетирование проведут при включении в исследование через 5 и 10 лет [96].

В настоящее время ХТ пациентам с биохимическим рецидивом не показана. Ее необходимо рассматривать как вариант лечения только у пациентов с ГР РПЖ, но время начала цитотоксической терапии остается неясным [97].

16.5.3. Наблюдение

У пациентов с индексом Глисона ≤ 7 , развитием биохимического рецидива более чем через 2 года после операции и временем удвоения ПСА > 10 мес приемлемой тактикой может быть наблюдение до развития клинических симптомов метастатического рака. У таких пациентов медиана актуриального времени до появления метастазов составляет 8 лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти – еще 5 лет [7].

16.5.4. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ

Рекомендации	СР
Наиболее эффективным методом при развитии местного рецидива и уровне ПСА $\leq 0,5$ нг/мл является спасительная ДЛТ в дозе 64–66 Гр	В
Выжидательная тактика – это возможный вариант для пациентов с предполагаемым местным рецидивом, которым противопоказана или которые отказываются от ДЛТ	В
Наиболее эффективным методом при развитии биохимического рецидива, отражающего системное прогрессирование, является ранняя ГТ, которая позволяет снизить частоту клинических метастазов при наличии таких отрицательных прогностических факторов, как время удвоения ПСА < 12 мес или индекс Глисона 8–10	В
Если показана ГТ, то необходимо назначать аналоги ЛГГР/орхидэктомии или бикалутамид в дозе 150 мг/сут. Однако необходимо учитывать, что бикалутамид в такой дозе дает более низкие результаты у пациентов со стадией M_0 и M_1 , чем кастрация	А

СР – степень рекомендации.

16.6. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ

В недавнем обзоре базы данных CaPSURE, включающей 2 336 пациентов с РПЖ, Grossfeld и соавт. (2002) [98] показали, что 92 % пациентам проводят вторичную ГТ в связи с ростом уровня ПСА после первоначальной ЛТ. При отсутствии спасительной терапии среднее время от биохимического до клинического прогрессирования составляет примерно 3 года. Возможные варианты терапии для этих пациентов – ГТ или местное лечение, например спасительная РПЭ, криоабляция и интерстициальная брахитерапия [41, 99–108]. Тем не менее позадилоновая РПЭ не получила широкого признания в связи с повышенной частотой осложнений, таких как недержание мочи, развитие местных рецидивов и повреждение прямой кишки. Однако у отобранных по строгим показаниям пациентов операция позволяет получить длительную безрецидивную выживаемость.

16.6.1. Спасительная РПЭ

Большинство ранее проведенных исследований по спасительной РПЭ включали пациентов, которым проводили лечение до внедрения ПСА-скрининга и до появления современных методов ЛТ, когда местный рецидив обычно выявляли на поздней стадии.

Поэтому осложнения после РПЭ встречались достаточно часто, в некоторых сериях до 65 % случаев. До 60 % пациентов, которым проводили спасительную РПЭ, необходимо было выполнять переднюю или тотальную экзэнтерацию малого таза в связи с объемным местным рецидивом, что приводило к высокой частоте повторных рецидивов и среднему времени до прогрессирования всего 1,3 года.

В недавних публикациях данных по пациентам, которым проводили лечение в течение последних 10 лет, описаны более оптимистичные результаты спасительной РПЭ. В исследованиях, проведенных Gheiler и соавт. (1998) [103], спасительную РПЭ выполнили 40 пациентам со средним уровнем ПСА 14 нг/мл. При стратификации по уровню ПСА ≤ 10 нг/мл 3-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 68 и 26 % соответственно.

В работах Garzotto и Wajsman (1998) [104] 24 пациентам выполнили радикальную цистпростатэктомию или РПЭ в комбинации с неoadьювантной ГТ. При проведении ГТ отмечалась более низкая частота положительного хирургического края (21 %) по сравнению с пациентами, у которых ГТ не принесла положительных результатов (80 %). Авторы показали, что канцер-специфическая выживаемость имеет сильную корреляцию с наличием положительного хирургического края. При среднем периоде наблюдения 5 лет показатели канцер-специфической выживаемости составили 95 и 44 % при отрицательном и положительном хирургическом крае соответственно.

Vaidya и Soloway (2000) [105] показана низкая частота осложнений, хорошее удержание мочи в послеоперационном периоде и только 1 биохимический рецидив через 36 мес после спасительной РПЭ у пациентов.

Сходные данные были получены Stephenson и соавт. (2004) [106], которые опубликовали результаты по 100 последовательным пациентам после спасительной РПЭ с очень низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений. Было получено увеличение 5-летней ВПП, и результаты были сопоставимы с таковыми при стандартной РПЭ при аналогичных патоморфологических стадиях. В современных сериях показатели 10-летней канцер-специфической и общей выживаемости составляют 70–75 и 60–66 % соответственно. В большинстве случаев благоприятные прогностические факторы, связанные с более высокой безрецидивной выживаемостью (около 70–80 % по сравнению с 40–60 % у пациентов с местно-распространенным раком), включают РПЖ, ограниченный пределами органа, отрицательный хирургический край и отсутствие инвазии в семенные пузырьки и/или поражения ЛУ [107].

Недавно Heidenreich и соавт. (2010) [108] опубликовали онкологические и функциональные результаты по 55 пациентам, которым выполняли спасительную радикальную терапию при местном рецидиве РПЖ после различных видов современной ЛТ, проводимой в 2000 г. или позднее. Локализованный и местно-распространенный РПЖ был диагностирован у 40 (72,7 %) и 15 (27,3 %) пациентов соответственно. Поражение опухолью ЛУ и положительный хирургический край выявили у 11 (20 %) и 7 (14 %) пациентов соответственно. При многофакторном анализе были определены следующие наиболее значимые прогностические факторы выявления локализованного РПЖ с отрицательным хирургическим краем:

- индекс Глисона на биопсии до спасительной РПЭ ($p = 0,02$);
- < 50 % положительных столбиков ($p = 0,001$);
- время удвоения ПСА > 12 мес ($p = 0,001$);
- низкодозная брахитерапия ($p = 0,001$).

После низкодозной брахитерапии удержание мочи восстановилось практически у всех пациентов при среднем периоде наблюдения 8 мес; недержание мочи после ДЛТ или высокодозной брахитерапии сохранялось примерно у 20 % пациентов. Спасительная РПЭ является технически сложным, но эффективным методом вторичного местного лечения при рецидиве РПЖ после ЛТ. Определенные прогностические параметры позволяют отбирать наиболее подходящих пациентов для спасительной РПЭ, которая на длительное время излечивает от рака и обладает хорошими функциональными результатами.

16.6.1.1. Резюме по спасительной позадилоновой РПЭ

В целом необходимо рассматривать позадилоновую РПЭ только у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, РПЖ, ограниченным пределами органа, со стадией < T₂, индексом Глисона < 7 и уровнем ПСА до операции < 10 нг/мл. У всех других пациентов после ДЛТ сложно провести точное стадирование до операции, что повышает не только риск выполнения передней и тотальной экзентерации, но и частоту послеоперационных осложнений, а также снижает отдаленные показатели канцер-специфической выживаемости.

16.6.2. Спасительная криоабляция ПЖ при рецидиве РПЖ после ДЛТ

Спасительная криоабляция рассматривается как альтернатива РПЭ, так как ее потенциальным преимуществом является меньшая травматичность при равной эффективности. Однако к настоящему моменту проведено всего несколько исследований, и их результаты не считаются обнадеживающими. Pisters и соавт. (1997) [109] опубликовали данные по 150 пациентам, которым выполнили криоабляцию по поводу рецидива РПЖ после ЛТ ($n = 110$) или другого лечения ($n = 40$). После среднего периода наблюдения 13,5 мес биохимический рецидив развился у 58 % пациентов и только у 31 % сохранялся неопределяемый уровень ПСА. Почти у всех пациентов после криоабляции отмечались серьезные осложнения, основные из них включали недержание мочи (73 %), симптомы обструктивного мочеиспускания (67 %), эректильную дисфункцию (72 %) и сильную боль в промежности (8 %). После 1-летнего периода наблюдения у большинства пациентов восстановилась функция удержания мочи, однако выраженное недержание сохранялось у 22 % (53 %).

Согласно данным недавно проведенного исследования Cespedes и соавт. (1997) [110], риск развития недержания мочи и эректильной дисфункции в течение 12 мес после криоабляции может достигать 28 и 90 % соответственно. Кроме того, 8–40 % пациентов жалуются на сохраняющуюся боль в прямой кишке, а также еще 4 % пациентов выполняли хирургические вмешательства для коррекции осложнений криоабляции. В отношении онкологических результатов недавними исследованиями показано, что примерно у 50 % пациентов с уровнем ПСА до криоабляции < 10 нг/мл можно достичь продолжительной биохимической ремиссии [111].

В недавнем многоцентровом исследовании были проанализированы современные результаты криоабляции у 279 пациентов, которым проводили лечение в большом количестве центров, входящих в реестр Stgo On-Line Data Registry [112]. Уровень ПСА до лечения составлял $7,6 \pm 8,2$ нг/мл, индекс Глисона – $7,5 \pm 1,1$ (медиана 7). Период наблюдения составил $21,6 \pm 24,9$ мес, а 47 пациентов наблюдали более 5 лет. Показатель 5-летней актуальной ВСБР составил $54,5 \pm 4,9$ % (по критериям Phoenix). Как и предполагалось на основании сохранившегося некоторого количества ткани ПЖ, через 5 лет у $83 \pm 3,5$ % пациентов был определяемый уровень ПСА $\geq 0,2$ нг/мл. Результат биопсии был положительным у 15 (32,6 %) из 46 пациентов, которым ее выполняли после спасительной криоабляции. Частота недержания мочи (требующая использования прокладок) составила 4,4 %. Частота развития ректальных свищей составила 1,2 %, а 3,2 % пациентов выполнили ТУР ПЖ для удаления некротических масс.

16.6.3. Спасительная брахитерапия при рецидиве после ЛТ

Опыт применения спасительной брахитерапии при рецидивах после ЛТ крайне мал, и только в 1 исследовании было репрезентативное число пациентов со средним периодом наблюдения 64 мес [113–118]. Grado и соавт. (1999) [114] выполнили трансперинеальную брахитерапию под ТРУЗИ-контролем 49 пациентам и опубликовали данные по 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости, которые составили

48 и 43 % соответственно. По данным Beuer (1999) [115], 5-летняя ВСБР отмечена у 34–53 % пациентов при отсутствии местного рецидива у 98 % пациентов. Тем не менее частота осложнений была достаточно высокой:

- у 27 % пациентов развилось недержание мочи;
- 14 % выполнили ТУР ПЖ по поводу острой задержки мочи;
- у 4 % развились ректальные язвы;
- 2 % наложили постоянную колостому.

Вигги и соавт. (2010) [116] опубликовали результаты длительного наблюдения и осложнения спасительной брахитерапии с зернами Ra-103 или I-125 при лечении местного рецидива после ДЛТ у 37 пациентов. Медиана наблюдения составила 86 мес (от 2 до 156). Медианы дозы для 90 % объема ПЖ составила 122 Гр [67–166]. Десятилетняя ВСБР и канцер-специфическая выживаемость были на уровне 54 и 96 % соответственно. Наблюдалось 3 осложнения III степени и 1 осложнение IV степени (10,8 %). Тщательный отбор пациентов для спасительной брахитерапии позволяет получить более высокие результаты и снизить число осложнений.

В сходном исследовании Моман и соавт. (2009) [117] ретроспективно оценивали результаты и осложнения спасительной брахитерапии I-125 у 31 пациента с местным рецидивом РПЖ после первичной брахитерапии I-125 и ДЛТ. Средний период наблюдения составил 9 лет (\pm стандартное отклонение 4 года). После 1 года и 5 лет наблюдения ВСБР составила 51 и 20 % соответственно. 14 (45 %) пациентов умерло от РПЖ после среднего периода наблюдения 73 мес (\pm стандартное отклонение 39 мес). Осложнения I, II и III степени со стороны мочеполовой системы в острой фазе развились у 29, 58 и 3 % пациентов соответственно, а в поздней фазе — у 16, 39 и 19 % соответственно. Показатели осложнений со стороны ЖКТ составили 45, 10 и 0 % в острой фазе и 48, 3 и 6 % в поздней фазе соответственно. После спасительной брахитерапии I-125 при местном рецидиве РПЖ после ЛТ отмечаются низкие показатели ВСБР и высокая частота осложнений со стороны мочеполовой системы и ЖКТ.

16.6.4. Наблюдение

Для пациентов с признаками местного рецидива (с РПЖ группы низкого риска с поздним рецидивом и медленным подъемом уровня ПСА), которые отказываются от терапии 2-й линии, лучшим вариантом является выжидательная тактика. В ретроспективном когортном анализе, в котором сравнивали ГТ и выжидательную тактику у 248 пациентов с биохимическим рецидивом после ДЛТ, не было показано преимуществ ГТ в подгруппе пациентов со временем удвоения ПСА > 12 мес после ДЛТ. Пятилетняя выживаемость, свободная от метастазов, составила 88 % в группе ГТ и 92 % в группе выжидательной тактики ($p = 0,74$) [118].

16.6.5. HIFU-терапия

Опыт применения HIFU-терапии для лечения местного рецидива РПЖ после ДЛТ представлен только несколькими ретроспективными исследованиями. Zacharakis и соавт. [119] проанализировали онкологические и функциональные результаты HIFU-терапии, проведенной 31 пациенту с подтвержденными результатами биопсии местным рецидивом РПЖ после ДЛТ. Средний уровень ПСА до лечения составил 7,73 (от 0,20 до 20) нг/мл, а средний период наблюдения — 7,4 (3–24) мес. Осложнения включали стриктуры или отторжение некротической ткани, требующее вмешательства, у 11 из 31 пациентов (35 %), инфекцию мочевых путей или диетурию у 8 (26 %) и у 2 (6 %) пациентов развилось недержание мочи. У 2 пациентов сформировался ректоуретральный свищ (7 %). В целом после спасительной HIFU-терапии у 71 % пациентов не отмечено признаков резидуальной опухоли.

В аналогичном исследовании Мурат и соавт. (2009) [120] оценивали безопасность и эффективность спасительной HIFU-терапии у 167 пациентов с местным рецидивом РПЖ после ДЛТ, а также определяли прогностические факторы для оптимального отбора пациентов. Успешное лечение местного РПЖ, подтвержденное отрицательными результатами биопсии, отмечалось у 122 (73 %) пациентов. Медиана надир ПСА составила 0,19 нг/мл. Средний период наблюдения составил 18,1 (от 3 до 121) мес. Не потребовалось проведения ГТ у 74 пациентов. Показатель актуальной 5-летней выживаемости составил 84 %. Актуальная 3-летняя ВПП была достоверно ниже в 3 случаях:

- 1) увеличение стадии, установленной до ДЛТ — показатели составили 53, 42 и 25 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно;
- 2) повышение уровня ПСА до HIFU-терапии;
- 3) проведение ГТ для лечения РПЖ.

При многофакторном анализе было показано, что соотношение риска у пациентов с РПЖ групп промежуточного и высокого риска составляет 1,32 и 1,96 соответственно.

Если пациенты получали ГТ, соотношение риска составляло 2,8. Не наблюдалось никаких осложнений со стороны прямой кишки. У 11 % пациентов была необходимость имплантации сфинктера уретры, из которых в 49,5 % случаев — по причине недержания мочи. Наиболее значимыми осложнениями спасительной HIFU-терапии были недержание мочи и развитие ректоуретральных свищей [119–124]. Примерно у 30 % пациентов развилось недержание мочи разных типов, при этом примерно в 10 % случаев с выраженным недержанием,

требующем имплантации искусственного сфинктера. Показатели эффективности лечения после короткого периода наблюдения с медианой около 2 лет составили 30–40 % [123].

16.6.6. Рекомендации по лечению пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ

Рекомендации	СР
У отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ, ограниченными пределами органа, уровнем ПСА < 10 нг/мл, временем удвоения ПСА > 12 мес и индексом Глисона ≤ 7 можно проводить спасительную РПЭ	В
Альтернативные методы лечения у пациентов с противопоказаниями к операции — криоабляция и интерстициальная брахитерапия	В
Альтернативным вариантом лечения может быть и HIFU-терапия, однако ввиду короткого периода наблюдения в проведенных исследованиях необходимо информировать пациентов об экспериментальном характере этого метода лечения	
ГТ – это возможный вариант лечения пациентов с предполагаемым системным рецидивом РПЖ	В

СР – степень рекомендации.

16.7. Рекомендации по терапии 2-й линии после радикального лечения

Рекомендации	СР	
Предполагаемый местный рецидив после РПЭ	В	
Предполагаемый местный рецидив после ЛТ	Отобранным по строгим показаниям пациентам можно проводить спасительную РПЭ, но их необходимо информировать о высоком риске таких осложнений, как недержание мочи и эректильная дисфункция. Спасительную РПЭ следует выполнять только в специализированных центрах	С
	Криоабляция ПЖ является альтернативным методом местного лечения пациентов с противопоказаниями к операции	
	Наилучшим вариантом для остальных пациентов является активное наблюдение с возможным последующим проведением ГТ	
Предполагаемый системный рецидив	В	

СР – степень рекомендации.

16.8. Литература

- Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, et al. 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, et al. 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, et al. 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>
- Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. 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>
- 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, et al. 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, et al. 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, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24): 3973–78.
<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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
13. Trapasso JG, de Kernion JB, Smith RB, et al. 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, et al. 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, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostatespecific 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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;3108–14.
22. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. Vees H, Buchegger F, Albrecht S, et al. 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, et al. [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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. The rapеutic 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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/18672274>
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, et al. 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, 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, 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, et al. Bicalutamide 150 mg 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, et al. 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, et al. 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, 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, 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, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive 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, 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, et al. 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, 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. 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>
95. Pearce A, Choo R, Danjoux C, 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, 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, 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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 radiorecurrent 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, et al. 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, Ozgür E, et al. [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, et al. 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, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. J Urol 1997Mar;157(3):921–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600>
 110. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Treatment outcome and toxicity after salvage ¹²⁵-I implantation for prostate cancer recurrences after primary ¹²⁵-I implantation and external beam

- radiotherapy. Brachytherapy 2010 Apr-Jun;9(2):119–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850536>
118. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. 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, et al. 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, et al. Mid-term 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, et al. 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/19021611>

17. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КР РПЖ)

17.1. Введение

РПЖ — это гетерогенное заболевание. Механизмы, благодаря которым опухоль становится независимой от андрогенов, недостаточно изучены [1–5], но недавние исследования дают некоторое представление о них [6, 7]. Известно, что андрогенная депривация способствует преимущественной селекции гормоннезависимых клеток, которые растут в количестве и постепенно занимают большую часть опухоли. Считается, что нарушение нормальной регуляции функции андрогенов занимает центральную роль в патогенезе КР РПЖ [8]. Предполагают, что существует 2 связанных механизма развития КР РПЖ — независимого и зависимого от андрогеновых рецепторов (АР).

17.1.1. АР-независимые механизмы

АР-независимые механизмы могут быть связаны с нарушением процесса апоптоза в результате нарушения регуляции онкогена. При прогрессировании РПЖ чаще наблюдается высокий уровень экспрессии *bcl-2*, а предотвращение разрушения микротрубочек может быть тем механизмом, через который *bcl-2* индуцирует свое антиапоптотическое влияние [9–11]. И действительно, большинство химиопрепаратов, активных при КР РПЖ, замедляют процесс формирования микротрубочек. В ГР РПЖ чаще определяется мутация опухолевого супрессорного гена *p53*. Было показано, что гиперэкспрессия белков *bcl-2* и *p53* в тканях после РПЭ прогнозирует агрессивное клиническое течение опухоли [12–14]. В настоящее время продолжаются клинические исследования, направленные на изучение механизма действия *bcl-2* [15], поскольку в процесс могут быть также вовлечены онкоген MDM2 [16] и ген-супрессор PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) [17].

17.1.2. АР-зависимые механизмы

Прямые механизмы, зависимые от АР, составляют основу 2-го пути. Предполагается участие независимой от лиганда активации АР, например за счет активации пути тирозинкиназы (IGF-1, KGF, EGF). Эпидермальный фактор роста также является мощным митогенным фактором для стромальных и эпителиальных клеток ПЖ. Он синтезируется местно в больших количествах и действует как паракринный стимулятор. В АР-независимых опухолях большее значение может иметь аутокринная стимуляция, которая способна поддерживать нерегулируемый рост опухоли [18–20].

В 1/3 гормонорефрактерных опухолей наблюдается амплификация и гиперэкспрессия АР [21–23], которая может привести к гиперчувствительности андрогеновых рецепторов. Мутация АР может привести к нарушению их функции [3–5, 24]. В то же время наблюдается повышение количества внутриклеточных андрогенов из-за превращения *in situ* [25, 26], что может быть связано с увеличением числа ферментов, вовлеченных во внутриклеточный синтез андрогенов [27].

Поскольку мутации андрогеновых рецепторов встречаются лишь в небольшой субпопуляции опухолевых клеток, сомнительно, что они являются единственной причиной развития АР-независимого состояния всей опухоли [28]. Мутации андрогеновых рецепторов могут развиваться под селективным действием антиандрогенов [29]. Недавно открытое слияние гена TMPRSS2, регулируемого андрогенами, и семейства

онкогенов EGR-ETS [30] поднимает вопрос о возможной андрогенной регуляции онкогенов. При слиянии генов элемент андрогенрегулируемого гена, отвечающий на андрогены, становится связанным с генами, которые обычно не регулируются андрогенами, поэтому они также могут оказаться андрогенозависимыми. В настоящее время их участие в развитии КР РПЖ рассматривается только гипотетически. Даже у пациентов после кастрации в ткани метастазов неоднократно обнаруживали высокий уровень андрогенов, что свидетельствует о высоком уровне интракринального синтеза [27, 31]. Возможно, что высокий интрапростатический уровень холестерина может активировать определенные андрогеновые механизмы [1].

17.2. Определение рецидива РПЖ после кастрации

Термин «гормонорефрактерный РПЖ» относится к очень гетерогенному заболеванию и объединяет различные когорты пациентов с достоверно различными медианами времени выживаемости (табл. 20).

Таблица 20. Установленная естественная средняя выживаемость пациентов с ГР РПЖ, протекающим с различной клинической картиной

Характеристика пациентов	Установленная средняя выживаемость, %
<i>Подъем уровня ПСА без наличия клинических проявлений</i>	
• Нет метастазов	24–27
• Отдельные метастазы	16–18
• Обширные метастазы	9–12
<i>Подъем уровня ПСА, сопровождающийся клиническими проявлениями</i>	
• Отдельные метастазы	14–16
• Обширные метастазы	9–12

Точное определение рецидивного РПЖ остается противоречивым, и несколькими группами недавно были опубликованы практические рекомендации по критериям для КР РПЖ [31–34]. Для описания разновидностей РПЖ, который рецидивирует после первоначальной ГТ, используются различные термины, включая «гормонорефрактерный РПЖ», «андрогеннезависимый РПЖ» и «гормоннезависимый РПЖ» [1]. С появлением новых препаратов, направленных на АР, таких как MDV3100, или на синтез андрогенов, например ингибитор СУР 17, был выделен в отдельную группу КР РПЖ, но при этом еще чувствительный к гормонам РПЖ (см. разд. 17.8.5.2) [35, 36]. Важно дифференцировать кастрационно-резистентный РПЖ и гормонорефрактерный РПЖ. Хотя при КР РПЖ можно получить ответ на 2-ю линию ГТ, включая отмену антиандрогенов, истинный ГР РПЖ не чувствителен к любым гормональным воздействиям.

В табл. 21 приведены ключевые факторы КР РПЖ.

Таблица 21. Критерии КР РПЖ

<ul style="list-style-type: none"> • Кастрационный уровень тестостерона в крови (< 50 нг/дл или < 1,7 нмоль/л) • Три последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее 1 нед, в результате чего уровень ПСА увеличился в 2 раза на 50 % выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл • Антиандрогены не применяются в течение периода не менее 4 нед для флутамида и 6 нед для бикалутамида* • Биохимическая прогрессия, несмотря на последующие гормональные манипуляции ГТ**

*Для соответствия критериям КР РПЖ необходимо либо отменить антиандрогены, либо провести 2-ю линию ГТ.

**Прогрессирование костных метастазов: прогрессия или появление 2 и более образований в костях на остеосцинтиграфии или в мягких тканях по критериям RECIST, либо при диаметре пораженных ЛУ ≥ 2 см.

17.3. Критерии оценки результатов лечения КР РПЖ

Оценивать результаты лечения необходимо в соответствии с клиническими рекомендациями по оценке ответа на терапию у пациентов с солидными опухолями, недавно опубликованными группой RECIST [37]. Однако у 80–90 % пациентов невозможно определить очаги с 2 измеряемыми показателями. Прогноз пациентов с метастазами в мягких тканях обычно хуже, чем у пациентов с костными метастазами. Определение остеобластных костных метастаз по-прежнему вызывает трудности. Для оценки метастазов осевого скелета можно использовать МРТ [38]. Так как причину смерти у пациентов с РПЖ часто бывает трудно определить, более важным показателем является общая, а не канцер-специфическая выживаемость [39].

17.3.1. Уровень ПСА как маркер ответа

Во многих современных исследованиях уровень ПСА используется как критерий ответа на терапию, несмотря на то что до сих пор не достигнуто консенсуса о степени и длительности снижения уровня ПСА. Хотя его уровень используется как быстрый скрининговый метод для оценки эффективности новых препаратов, вызывает сомнения достоверность ПСА как маркера ответа. В обоих исследованиях по вакцинам Sipuleucal-T (Provenge) [40] и TRICOM (PROSTVAC) [41] было показано достоверное преимущество в общей выживаемости без изменения уровня ПСА, что ставит под вопрос возможности использования биохимического ответа как индикатора эффективности применения негормональных нецитотоксических препаратов [42].

Кроме того, наблюдаются большие колебания уровня ПСА из-за транзиторного влияния препаратов на его синтез. Необходимо рассматривать влияние препаратов на экспрессию ПСА при интерпретации данных биохимического ответа, которые необходимо оценивать вместе с другими клиническими данными [43–50].

Тем не менее с помощью воспроизводимых методов исследования было показано, что снижение ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня связано с достоверным преимуществом в выживаемости [51, 52]. Kelly и соавт. [51] выявили статистически значимое преимущество в выживаемости у 110 пациентов со снижением уровня ПСА $\geq 50\%$ (> 25 мес) по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось такого снижения (8,6 мес). Smith и соавт. [52] показали, что при снижении уровня ПСА $\geq 50\%$ в течение периода не менее 8 нед увеличивается среднее время продолжительности жизни до 91 нед по сравнению с 38 нед у пациентов с менее выраженным снижением уровня ПСА.

В исследовании TAX 327 более выраженное снижение уровня ПСА также было связано с более высокой выживаемостью, медиана которой составила 33 мес у пациентов, у которых уровень ПСА достиг пределов нормы (< 4 нг/мл), по сравнению с медианой 15,8 мес у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Кроме того, в этом исследовании было показано, что биохимический ответ не является суррогатным маркером выживаемости, поскольку в обеих группах доцетаксела наблюдались одинаковые показатели биохимического ответа (45%), но при этом увеличение выживаемости было получено только при схеме дозирования 1 раз в 3 нед. В соответствии с последней оценкой исследования TAX 327 снижение уровня ПСА $\geq 30\%$ связано с достоверным преимуществом в выживаемости [103].

17.3.2. Другие параметры

Исследования молекулярных маркеров находятся в начальной стадии. Например, изучается возможная корреляция между положительным результатом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и плохой выживаемостью [53], хотя эти данные необходимо подтвердить, прежде чем можно будет дать какие-либо клинические рекомендации. Другой, возможно, более интересный метод, который изучался параллельно с исследованиями абиратерона, – это определение числа циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). В нескольких исследованиях показано, что число ЦОК имеет достоверную связь с выживаемостью [54–56], поэтому может стать ее суррогатным маркером. FDA недавно одобрили применение данного метода.

У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов можно использовать в качестве критерия оценки ответа на паллиативное лечение снижение интенсивности боли или ее полное купирование [57].

17.3.3. Основные цели исследований

Все большее число исследователей предлагают для оценки терапии субъективные индикаторы. Однако в настоящее время не следует забывать о следующем.

- Использовать четко определенные цели в исследованиях, достаточно серьезные для подтверждения гипотезы.
- Делать отдельный отчет по каждому параметру ответа на лечение, без объединения в полный или частичный ответ.
- Использовать биохимический ответ только вместе с другими клиническими параметрами ответа.
- У пациентов с клиническими проявлениями независимо рассматривать основные цели по качеству жизни.
- При этом в повседневной практике оценка ответа на лечение должна быть основана на уменьшении выраженности симптомов заболевания, увеличении выживаемости и других предопределенных критериях.

17.4. Рекомендации по оценке ответа на лечение

Рекомендации	УД
Снижение уровня ПСА $\geq 30\%$ на протяжении 8 нед связано с достоверно более высокими результатами по сравнению с уменьшением уровня ПСА $< 30\%$	1a
При неместных метастазах ГР РПЖ оценку ответа на лечение необходимо проводить в соответствии с критериями RECIST	1b

У пациентов с распространенным метастатическим ГР РПЖ с клиническими проявлениями ответ на лечение лучше всего оценивать по снижению выраженности симптомов заболевания	1b
---	----

УД – уровень доказательности.

17.5. ГТ при КР РПЖ

Вероятность развития андрогенезависимого РПЖ говорит о том, что болезнь может прогрессировать даже после кастрации. Поэтому необходимо подтверждать кастрационный уровень тестостерона и при первом рецидиве на фоне ГТ следует убедиться в том, что уровень тестостерона составляет < 50 нг/дл (1,7 нмоль/л) [32, 58].

Непрерывное подавление андрогенов яичек при КР РПЖ оказывает минимальное общее воздействие. Рекомендации по продолжению непрерывной ГТ аналогами ЛГРГ, несмотря на биохимическую прогрессию, основаны на данных Матти и соавт. [59]. В этом исследовании показана достоверно более низкая выживаемость у пациентов, у которых была прекращена МАБ. Однако эти данные оспариваются результатами 2 последних исследований, в которых показано недостоверное преимущество в выживаемости у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ во время 2-й и 3-й линии терапии [60, 61].

Кроме того, провокационный экспериментальный подход заместительной терапии тестостероном у пациентов с КР РПЖ ставит под сомнение целесообразность продолжения терапии аналогами ЛГРГ. Смысл заместительной терапии – подавление роста опухоли высокими дозами тестостерона. В недавно опубликованных данных по крайней мере 2 исследований I фазы [62, 63] была показана эффективность этого экспериментального метода. Авторы отмечали некоторый ответ, критерием которого был уровень ПСА, и в настоящее время проводится исследование III фазы.

Тем не менее при отсутствии проспективных данных даже небольшое потенциальное преимущество продолжения кастрационной терапии перевешивает минимальный риск лечения. Поэтому у пациентов с КР РПЖ необходимо продолжать ГТ до конца жизни.

17.6. Вторая линия ГТ

Существует много вариантов лечения для пациентов с прогрессированием РПЖ на фоне ГТ. Они включают отмену антиандрогенов, прием дополнительных антиандрогенов, замену одного антиандрогена другим, препараты эстрогенов, блокаторы синтеза андрогенов надпочечниками и другие, более современные подходы [64]. На рисунке 1 суммированы варианты лечения и ожидаемый ответ.

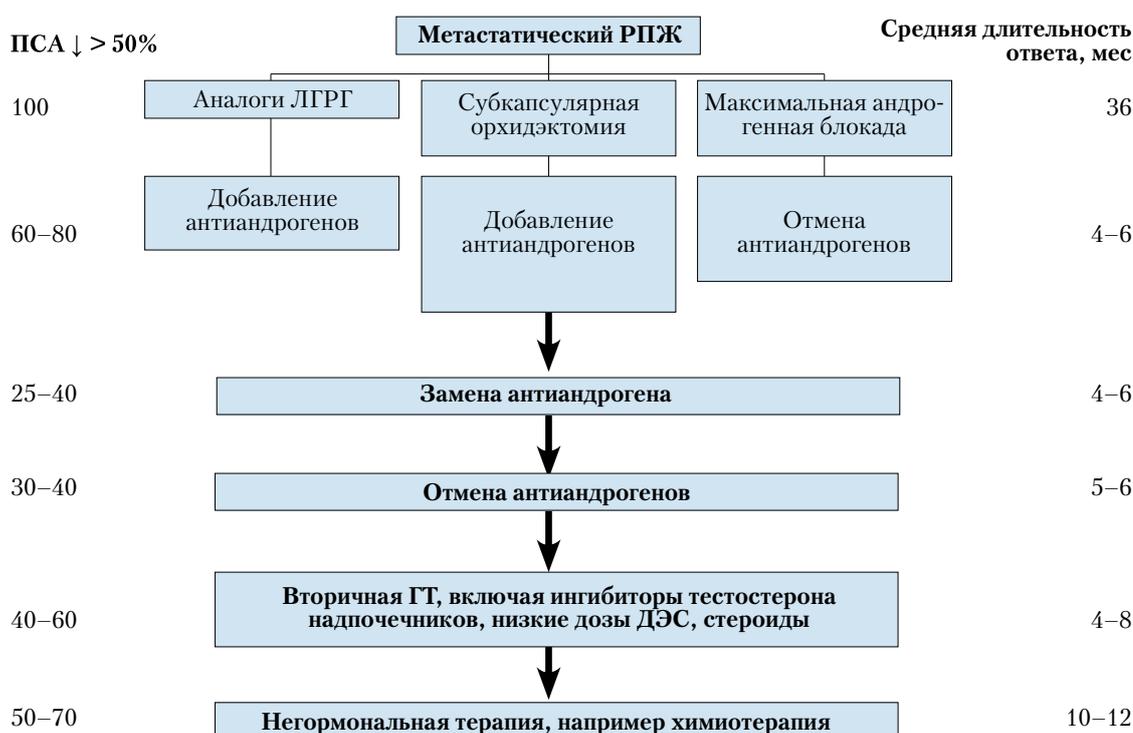


Рис. 1. Блок-схема возможных вариантов лечения после биохимической прогрессии на фоне начальной ГТ

17.7. Синдром отмены антиандрогенов

В 1993 г. Kelly и Scher [65] опубликовали данные о клиническом и биохимическом ответе у пациентов, которые прекратили принимать флутамид в связи с прогрессированием РПЖ. Открытие синдрома отмены антиандрогенов стало ключом к пониманию механизма развития андрогонезависимости, а также к интерпретации клинических исследований и лечению пациентов [66–69].

Приблизительно у 1/3 пациентов наблюдается улучшение состояния после отмены антиандрогенов, что отражается снижением уровня ПСА $\geq 50\%$, с медианой продолжительности около 4 мес (табл. 22). Ответ на отмену антиандрогенов также описан для бикалутамида и мегестрола ацетата [70–76]. Недавно в ходе исследования SWOG 9426 была показана биохимическая прогрессия на фоне проведения МАБ в подгруппе из 210 пациентов с РПЖ стадии M0 или M1 [77]. Ответ наблюдался у 21%, хотя не было отмечено радиологического подтверждения. Медиана ВПП составила 3 мес, а у 19% (все со стадией M0) она составила 12 мес и более. Факторы, связанные с повышением ВПП и общей выживаемости, включали более длительное применение нестероидных антиандрогенов, более низкий уровень ПСА при включении в исследование и отсутствие отдаленных метастазов. Эти результаты получены у пациентов, получавших МАБ, после отмены 1-й линии терапии антиандрогенами. Пока нет данных по эффекту отмены после 2-й линии терапии антиандрогенами.

В заключение следует отметить, что необходимо рассматривать отмену антиандрогенов как 1-й метод терапии у пациентов с рецидивом РПЖ, даже несмотря на его ограниченную эффективность (уровень доказательности 2).

Таблица 22. Частота и длительность биохимического ответа после отмены антиандрогенов

Антиандроген	Число пациентов	Число пациентов со снижением уровня ПСА > 50 % (%)	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
Комбинированные результаты	210	44 (21)	3 (медиана)

17.8. Альтернативные варианты лечения после первичной ГТ

Кроме пациентов с некастрационным уровнем тестостерона, трудно прогнозировать, у какой группы пациентов, наиболее вероятно, будет получен ответ на 2-ю линию ГТ.

17.8.1. Бикалутамид

Бикалутамид – это нестероидный антиандроген, с дозозависимым ответом, т. е. при более высоких дозах наблюдается большее снижение уровня ПСА [78]. Самое крупное когортное исследование, проведенное в настоящий момент, основано на данных 52 пациентов с КР РПЖ, которые получали бикалутамид (150 мг) [79]. Паллиативный эффект был выражен, и у 20% пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА (не менее чем на 50%), которое не коррелировало с паллиативным эффектом. Аффинность ДГТ к рецепторам андрогенов послужила основанием для продолжения крупного рандомизированного исследования (TARP), в котором сравнивают эффективность бикалутамида в дозе 50 мг в комбинации с дутастеридом или плацебо у пациентов с неметастатическим КР РПЖ [80]. Назначение дополнительного антиандрогена, например бикалутамида или флутамида, на фоне кастрационной терапии при биохимическом рецидиве приводит к снижению уровня ПСА лишь у небольшого числа пациентов [81–83].

17.8.2. Переход на альтернативную антиандрогенную терапию

Недавно появился интерес к другому простому методу: замене одного антиандрогена на другой. После прекращения МАБ у 232 пациентов с прогрессией (у 76% была стадия M1b), эффект отмены наблюдался у 31 пациента (15,1%). Вторая линия ГТ проводилась с применением другого нестероидного препарата (например, первоначальный флутамид заменяется бикалутамидом, и наоборот). У 83 пациентов наблюдалось общее снижение уровня ПСА > 50%, продолжительностью более 6 мес независимо от наличия до этого эффекта отмены. Чем выше был уровень ПСА на момент начала 2-й линии терапии, тем была короче ВПП и ниже частота биохимического ответа [84].

17.8.3. Отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоконазола

Надпочечники секретируют около 10% циркулирующих андрогенов. У некоторых опухолевых клеток, несмотря на андрогонезависимость, может сохраняться чувствительность к андрогенам, что доказывается клиниче-

ским ответом, вызываемым дальнейшим снижением уровня циркулирующих андрогенов после двусторонней адrenaэтомии или применения препаратов, ингибирующих стероидогенез в надпочечниках.

Аминоглутетимид, кетоконазол и кортикостероиды действуют преимущественно посредством этого механизма [85–89], снижая уровень ПСА примерно у 25 % пациентов на протяжении 4 мес. Тем не менее одновременное добавление кетоконазола при отмене антиандрогенов вызывает снижение уровня ПСА у достоверно большего числа пациентов (32 и 11 %) и удлиняет время снижения уровня ПСА (8,6 и 5,9 мес) по сравнению с отменой антиандрогенов без терапии кетоконазолом [89].

17.8.4. Эстрогены

В исследованиях на животных показано, что клетки РПЖ обычно экспрессируют рецепторы к эстрогенам, которые после андрогенной депривации повышают свою активность. Эксперименты *in vitro* показали, что эстрогены могут активировать мутировавшие андрогеновые рецепторы, выделенные из клеток андрогенонезависимого РПЖ, а высокие дозы эстрогенов позволяют получить объективный ответ при спасительной терапии. Это может быть связано с митотическим блоком при прямом цитотоксическом влиянии на клетки, возможно, через механизм апоптоза [90, 91].

Недавно у 24–80 % пациентов при терапии ДЭС было получено снижение уровня ПСА, с установленной 2-летней общей выживаемостью 63 %. Однако даже при низких дозах ДЭС примерно у трети пациентов (31 %) развивается тромбоз глубоких вен, а у 7 % – инфаркт миокарда.

17.8.5. Перспектива применения антиандрогенных препаратов

В последние 2 года в ранних исследованиях I/II фазы у пациентов с КР РПЖ были разработаны новые сильные препараты, и их необходимо будет применять как основной новый подход к лечению при условии, что в исследованиях III фазы будет подтверждена их высокая эффективность. Кроме того, данные препараты подтверждают, что кастрационно-резистентный статус далек от того, чтобы быть гормонорефрактерным (см. разд. 17.2).

17.8.5.1. MDV3100

Первым препаратом стал MDV3100, новый антиандроген, который блокирует трансфер андрогеновых рецепторов в ядро клетки. Это означает, что не сможет произойти их активация, как на фоне терапии аналогами ЛГРГ. На конгрессе ASCO 2009 г. было представлено исследование I/II фазы у 140 пациентов с КР РПЖ [95]. В этом исследовании по подбору оптимальной дозы у 57 % пациентов, не получавших ранее ХТ, и у 45 % пациентов, рефрактерных к ХТ, наблюдалось снижение уровня ПСА > 50 %. На основании этих результатов недавно было запущено крупное исследование III фазы, включающее более чем 1000 пациентов с метастатическим КР РПЖ после ХТ, при этом основной целью будет общая выживаемость.

17.8.5.2. Абиратерона ацетат

Второй препарат – это ингибитор СYP17, абиратерона ацетат. У пациентов с КР РПЖ этот препарат позволяет снизить уровень ПСА > 50 % у 85 % пациентов, не получавших ранее ХТ [97, 98], и даже у 33 % пациентов после терапии кетоконазолом [98]. У 40 % пациентов, не получавших ранее ХТ, наблюдается снижение ПСА более чем на 90 % [96].

К настоящему времени самая крупная когорта пациентов состоит из 96 мужчин, не получавших ранее ХТ, которые включены в исследования I/II фазы. При использовании дозы 1000 мг снижение уровня ПСА > 50 % наблюдалось у 67 %, а > 90 % – у 19 % пациентов. Частичный ответ (по критериям RECIST) был получен у 37 % пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила около 1 года [7]. Такие многообещающие результаты привели к проведению 2 крупных исследований III фазы: одно – у пациентов, рефрактерных к ХТ ($n = 1158$, исследование завершено), другое – у пациентов, ранее не получавших ХТ ($n = 1000$, продолжается расчет данных). В обоих исследованиях основной целью является общая выживаемость.

В настоящее время доступны только предварительные результаты клинических исследований по применению обоих препаратов. Однако они являются крайне перспективными для лечения КР РПЖ в будущем, на основании полученного уровня ответа (уровень ПСА и критерии RECIST).

17.9. Негормональная терапия (цитотоксические препараты)

Для лечения метастатического ГР РПЖ доступны несколько проверенных на практике химиопрепаратов (табл. 23). Проводится множество исследований с использованием разнообразных подходов, направленных на все известные механизмы. В данных рекомендациях не ставилась цель представить подробный обзор данных препаратов [6], так как многие из них экспериментальные, за исключением доцетаксела (Таксотера).

ХТ на основе доцетаксела дает достоверное увеличение медианы выживаемости, примерно 2 мес по сравнению с терапией митоксантроном в комбинации с преднизолоном [99, 100]. В исследовании SWOG 99-16 уменьшение болевого синдрома было одинаковым в обеих группах, хотя побочные эффекты развивались достоверно чаще в группе доцетаксела, чем у пациентов, получавших митоксантрон.

Таблица 23. Показатели снижения уровня ПСА, средней выживаемости, времени до прогрессирования и уменьшения боли, полученные в ходе крупных, проспективных, рандомизированных исследований III фазы по ХТ у пациентов с ГР РПЖ

Исследование TAX 327	Число пациентов	Снижение уровня ПСА > 50 %	Снижение болевого синдрома, %	Выживаемость, мес	Время до прогрессирования, мес
Митоксантронат		32 %	22	16,5	–
Доцетаксел, 75 мг/м ²		45 % ¹	35 % ³	18,91	–
Доцетаксел, 30 мг/м ²		48 % ¹	31	17,4	–
SWOG 99-16					
Митоксантронат	336	50 % ¹	–	17,5 ²	6,3 мес ¹
Доцетаксел/ЕМР	338	27 %	–	15,6	3,2 мес
CALGB 9182					
Гидрокортизон	123	38% ⁴	–	12,3	2,3 мес
Митоксантронат/ Гидрокортизон	119	22%	–	12,6	3,7 мес
Tannock et al.					
Преднизон	81	22%	12%	–	43 нед ¹
Митоксантронат/ Преднизон	80	33%	29% ²	–	18 нед

¹ $p < 0,000$; ² $p = 0,001$; ³ $p = 0,01$; ⁴ $p < 0,03$.

17.9.1. Время назначения ХТ у пациентов с метастатическим ГР РПЖ

При метастатическом ГР РПЖ время назначения ХТ может быть различным. У пациентов с выраженными симптомами рекомендуется начинать ее немедленно, по возможности с использованием 3-недельной схемы введения, так как она дает повышение выживаемости. Тем не менее еженедельный прием приводит к такому же уменьшению симптомов заболевания, и его можно применять у пациентов, которые по каким-либо причинам не могут получать оптимальный режим (уровень доказательности 1b), так как он более эффективен, чем лучшая поддерживающая терапия [101]. У пациентов без симптомов заболевания время назначения терапии четко не определено, и его необходимо определять индивидуально.

Описано несколько неблагоприятных прогностических факторов, включая уровень ПСА > 114 нг/мл, время удвоения уровня ПСА < 55 дней или наличие висцеральных метастазов [102]. Недавно на основании когорты исследования TAX 327 была более четко выделена группа неблагоприятного прогноза. Прогностическими факторами были наличие висцеральных метастазов, анемия (гемоглобин < 130 г/л), отрицательная динамика при остеосцинтиграфии и назначение эстрамустина перед доцетакселом. Пациентов распределили в 3 группы риска: низкого (0–1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3–4 фактора), которым соответствовали 3 различные медианы общей выживаемости: 25,7, 18,7 и 12,8 мес соответственно [103]. Кроме того, результаты 2 независимых исследований свидетельствуют о том, что можно прогнозировать повышение выживаемости по уровню С-реактивного протеина < 8 мг/л (ОР 2,96) [104, 105]. Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела [106]. В настоящее время ХТ у пациентов с неметастатическим ГР РПЖ проводится только в рамках клинических исследований, поэтому необходимо рекомендовать пациентам принимать в них участие.

17.9.2. Таксаны в комбинированной терапии ГР РПЖ

Для того чтобы еще более улучшить результаты лечения, проводятся несколько исследований I и II фазы, в которых комбинируют таксаны с анти-*bcl-2*, кальцитриолом (исследование приостановлено из-за неожиданной высокой токсичности), эксисулиндом и талидомидом. Комбинированная терапия позволяет примерно в 60 % случаев снизить уровень ПСА [107–110].

В рандомизированном исследовании II фазы сравнивали монотерапию доцетакселом и его комбинацию с талидомидом [107]. 75 пациентов с ГР РПЖ, которые ранее не получали ХТ, были рандомизированы в группу доцетаксел по 30 мг/м² в течение 5 из каждых 6 нед или доцетаксела, в той же дозе по такой же схеме в комбинации с талидомидом, по 200 мг перорально каждый день. Снижение уровня ПСА ≥ 50 % чаще наблюдалось в группе комбинированной терапии (53 %) по сравнению с группой доцетаксела (37 %) (различие недостоверно). Через 18 мес медиана ВПП и общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 5,9 мес и 68 % соответственно по сравнению с 3,7 мес и 43 %

в группе доцетаксела (различие недостоверно). Однако наблюдались тяжелые побочные эффекты, например, тромбоэмболические явления развивались у 28 % пациентов в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе доцетаксела. В недавнем исследовании III фазы у пациентов с ГР РПЖ подтвердили потенциальную эффективность талидомида по сравнению с плацебо у пациентов без метастазов, при этом ВПП составила 15 и 9,6 мес соответственно ($p = 0,0002$) [111].

В настоящее время также изучаются синтетические препараты в комбинации с доцетакселом, особенно направленные на сигнальный путь эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). После хороших результатов, полученных в исследованиях I/II фазы, в настоящее время проводится несколько крупных исследований III фазы (каждое включает около 1000 пациентов) с использованием бевацизумаба (моноклональное антитело), афлиберцепта (ингибитор VEGF), сунитиниба (против рецепторов к VEGF) и дазатиниба (анти-*Src*).

17.9.3. Митоксантрон в комбинации с кортикостероидами

У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов ГР РПЖ интенсивно изучается применение митоксантрона с кортикостероидами [112, 113]. В ходе исследования CALGB 9182 [113] 244 пациента с метастатическим ГР РПЖ с клиническими проявлениями были рандомизированы в группу митоксантрона в комбинации с гидрокортизоном в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед и группу монотерапии гидрокортизона. Между группами не наблюдали различия в выживаемости, снижении уровня ПСА и медиане времени до прогрессирования. Тем не менее в группе комбинированной терапии качество жизни было достоверно выше. В рамках другого исследования [112] пациенты с ГР РПЖ с костными метастазами и болевым синдромом ($n = 161$) были рандомизированы в группу получения митоксантрона в комбинации с преднизолоном и группу монотерапии преднизолоном. В группе комбинированной терапии было показано более достоверное снижение болевого синдрома (29 %) по сравнению с группой преднизона (12 %, $p = 0,01$). Кроме того, продолжительность паллиативного эффекта была выше у пациентов, получавших митоксантрон (43 и 18 нед, $p < 0,0001$). При этом не было отмечено достоверных различий в отношении снижения уровня ПСА и медианы выживаемости. Однако качество жизни было достоверно выше в группе комбинированной терапии из-за снижения болевого синдрома.

17.9.4. Альтернативные комбинированные подходы к лечению

В проспективных клинических исследованиях II фазы были показаны хорошие результаты применения альтернативных препаратов [114–117], включая пегилированный доксорубин, винорелбин, комбинацию паклитаксела, карбоплатина и эстрамустина, комбинацию винбластина, доксорубина и радионуклидного лечения и комбинацию доцетаксела и митоксантрона. Отсутствие результатов репрезентативных рандомизированных исследований III фазы и неизвестная эффективность при длительном применении являются основными проблемами, связанными с этими исследованиями.

17.9.5. Эстрамустин в комбинированной терапии

Синергизм действия эстрамустина в комбинации с другими препаратами, которые направлены на микротрубочки, дает хорошие результаты в проспективных клинических исследованиях. Наиболее изученная комбинация — эстрамустин с винбластином. В ходе проспективных рандомизированных исследований применялись их различные дозы, но только в 3 исследованиях описано достоверное снижение уровня ПСА и других показателей. Хотя время до прогрессирования и частота снижения уровня ПСА ≥ 50 % были достоверно выше в группе комбинированной терапии, медиана выживаемости в этой группе достоверно не отличалась от группы эстрамустина [118]. В недавнем метаанализе авторы пришли к заключению, что добавление эстрамустина к ХТ увеличивает время до биохимической прогрессии и общую выживаемость [119]. Однако при этом достоверно возрастает риск развития тромбоэмболических осложнений (до 7 %) [120], в связи с чем требуется системная профилактика кумадином.

17.9.6. Пероральный циклофосфамид

Во многих исследованиях изучалась эффективность в/в применения циклофосфамида. Тем не менее в настоящее время представляет интерес его пероральная форма, которая обладает меньшей токсичностью и может быть более эффективной. Исследования по пероральным формам циклофосфамида и этопозиды у 20 пациентов дали обнадеживающие результаты [121, 122].

17.9.7. Цисплатин и карбоплатин

Цисплатин и карбоплатин обладают активностью при применении в режиме монотерапии РПЖ. В исследованиях *in vitro* они также обладают хорошо доказанным синергизмом с этопозидом или паклитакселом при таких злокачественных опухолях, как рак легких и яичника. Так как эстрамустин проявляет синергизм действия также и с этими препаратами, то в настоящее время исследуются комбинации этих 3 препаратов.

Комбинация эстрамустина, этопозиды и цисплатина (или карбоплатина) обладает значительной активностью при низкодифференцированном ГР РПЖ. Комбинация эстрамустина, этопозиды и паклитаксела дает высокие показатели ответа [116].

17.9.8. Сурамин

Активность сурамина при ГР РПЖ, вероятно, опосредована ингибированием связывания факторов роста (например, трансформирующего фактора В) со своими рецепторами. Результаты недавно проведенных исследований возобновили интерес к возможности применения сурамина при лечении ГР РПЖ [123–125].

17.9.9. Нецитотоксические препараты: вакцины

Длительное время изучалось применение вакцин при лечении РПЖ, но вначале были получены разочаровывающие результаты. Недавно в крупном исследовании III фазы ($n = 500$) подтверждены результаты предыдущего исследования III фазы, в котором показано преимущество в общей выживаемости, не связанное со снижением уровня ПСА или ВПП (см. разд. 17.3.1). В первом исследовании III фазы 127 пациентов с КР РПЖ были рандомизированы в группу Sipuleucal-T (Provenge) или плацебо [40] с возможностью перехода при прогрессировании. Основная цель (время до прогрессирования) не была достигнута, но отмечалось достоверное различие в общей выживаемости (ОР 1,7), что доказало целесообразность данного подхода и привело ко 2-му рандомизированному исследованию, включавшему 500 пациентов, но теперь основной целью была общая выживаемость. И в этом исследовании наблюдалось статистически значимое преимущество в общей выживаемости (25,8 мес по сравнению с 21,7 мес; ОР 0,77, $p = 0,03$). Вместе с результатами исследования TRICOM (PROSTVAC) это единственные положительные результаты применения вакцин при лечении РПЖ. Однако результаты указывают на возможное применение вакцин в будущем, особенно с учетом хорошей переносимости препаратов (ни одного нежелательного явления III степени, и только транзиторные явления I и II степени).

17.9.10. Специфическая терапия, направленная на костную ткань

Костная ткань – это первичная мишень для метастазирующих клеток РПЖ, что служит достаточным обоснованием применения препаратов, защищающих и восстанавливающих костную ткань, предотвращающих колонизацию опухолевых клеток. Кроме золедроновой кислоты и деносумаба (см. разд. 12.7.1), существуют и другие препараты, показывавшие предварительную эффективность, преимущественно направленные на эндотелин-1. Первый из данных препаратов (атразентан) вызывает явный биологический ответ, но клинические результаты его применения противоречивы [126], возможно, в связи с неправильно спланированным дизайном исследования. Однако целесообразность применения этих препаратов была доказана, и в настоящее время развиваются блокаторы 2-го поколения, которые после успешных результатов исследований II фазы [127] изучаются в крупных исследованиях III фазы у пациентов с КР РПЖ без метастазов ($n > 1000$), с метастазами ($n > 500$) или в комбинации с доцетакселом ($n > 1000$).

17.9.11. Спасительная ХТ

Поскольку у всех пациентов с ГР РПЖ, которые получали ХТ на основе доцетаксела, в течение 6–8 мес наблюдается прогрессирование, проводились многочисленные клинические исследования по изучению спасительной ХТ. Результаты свидетельствуют о том, что наиболее приемлемыми режимами являются интермиттирующая ХТ доцетакселом [128, 129], молекулярно-направленная терапия [131, 132] и 2-я линия терапии сатраплатином [133].

В нескольких исследованиях у пациентов, у которых был получен положительный ответ на 1-ю линию терапии доцетакселом, применяли интермиттирующую терапию 2-й линии этим же препаратом [128–130]. В целом снижение уровня ПСА достигается примерно у 60 % пациентов с медианой времени до прогрессирования около 6 мес, при этом побочные эффекты были минимальными и соизмеримыми с уровнем токсичности при 1-й линии терапии доцетакселом. Другим, недавно предложенным подходом стала молекулярно-направленная терапия [131–136], хотя необходимо провести больше исследований с участием большего числа пациентов.

У пациентов с ГР РПЖ уже исследованы химиотерапевтические режимы на основе препаратов платины. Хотя при ГР РПЖ показана эффективность комплексного соединения платины, сатраплатина, и в клинических исследованиях были получены неплохие результаты, FDA отказало в его применении при ГР РПЖ в 2008 г.

В исследованиях III фазы изучаются многие новые препараты, такие как гефитиниб, бевацизумаб (исследование III фазы CALB 90401), облимерсен (исследование III фазы EORTC 30021), а также вакцина G-Vax [136]. Однако исследование G-Vax было преждевременно остановлено из-за достоверно более высокой смертности в группе лечения по сравнению с контрольной группой, в которой пациенты получали доцетаксел.

Недавно опубликованы положительные результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность производного таксанов кабазитаксела в комбинации с преднизоном и митоксантроном в комбинации с преднизоном у 755 пациентов с ГР РПЖ, у которых наблюдалось прогрессирование после или во время ХТ на основе доцетаксела [137].

Пациенты получали максимум 10 циклов кабазитаксела (25 мг/м²) и митоксантрона (12 мг/м²) соответственно. В обеих группах пациенты дополнительно получали по 10 мг преднизона ежедневно

на протяжении всего исследования. Основными целями были общая выживаемость и ВПП, а вторичными – ответ на лечение и безопасность.

У пациентов в группе кабазитаксела наблюдалась достоверно более высокая общая выживаемость: 15,1 мес по сравнению с 12,7 мес ($p < 0,0001$) в группе митоксантрона. Также в группе кабазитаксела были показаны достоверное повышение ВПП (2,8 и 1,4 мес, $p < 0,0001$), объективное улучшение показателей эффективности терапии в соответствии с критериями RECIST (14,4 и 4,4 %, $p < 0,005$) и частоты снижения уровня ПСА (39,2 и 17,8 %, $p < 0,0002$).

Побочные эффекты III–IV степени по шкале ВОЗ достоверно чаще развивались в группе кабазитаксела, в частности гематологические (68,2 и 47,3 %, $p < 0,0002$) и негематологические явления (57,4 и 39,8 %, $p < 0,0002$).

Выводы

На основании положительных результатов данного проспективного рандомизированного исследования III фазы (уровень достоверности 1) можно применять кабазитаксел в лечении пациентов с прогрессирующим КР РПЖ после терапии доцетакселом.

17.10. Методы паллиативной терапии

17.10.1. Костные метастазы, сопровождающиеся болевым синдромом

У большинства пациентов с ГР РПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. Высокой эффективностью обладает ДЛТ [138], даже в однократной фракции [139]. Два радиоизотопа, Sr-89 и Sa-153, могут уменьшить или снять боль в костях у 70 % пациентов, однако не рекомендуется проводить ДЛТ слишком поздно, когда боль становится некупируемой. Ранее применение может вызвать миелосупрессию, что делает затруднительным последующее проведение ХТ [140], хотя, по данным недавнего исследования I фазы, гематологические осложнения, которые развиваются на фоне приема доцетаксела и ДЛТ с Sa-153, остаются управляемыми. Использование Sa-153 в качестве консолидационной терапии после получения ответа на доцетаксел также может помочь уменьшить болевой синдром при костных метастазах [141]. Паллиативное лечение с применением другого изотопа, Ra-223, показало очень хорошие результаты в исследованиях II фазы у пациентов с болезненными костными метастазами, и оно очень перспективно в отношении и паллиации, и общей выживаемости. При этом отмечаются лишь невыраженные гематологические нежелательные явления [142].

17.10.2. Частые осложнения, вызванные костными метастазами

Частые осложнения, вызванные скелетными метастазами, включают боль в костях, коллапс тел позвонков или деформирующие патологические переломы, а также компрессию спинного мозга. Остеопороз также может быть причиной переломов, поэтому необходимо профилактировать его развитие (см. выше). Применение костного цемента – это эффективное лечение болезненных переломов, позволяющее существенно уменьшить болевой синдром и повысить качество жизни [143]. Однако по-прежнему важно предлагать стандартную паллиативную хирургию, которая может быть очень эффективна при лечении остеобластных метастазов [144, 145].

Угроза компрессии спинного мозга представляет первостепенную опасность. Ее необходимо рано диагностировать, и следует научить пациентов распознавать ее ранние симптомы. При подозрении необходимо как можно скорее назначать высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ. Для обсуждения возможности декомпрессии необходимо проводить регулярные консультации с нейрохирургом [146]. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения является ДЛТ.

17.10.3. Бисфосфонаты

В последнее время бисфосфонаты применяли для ингибирования резорбции костной ткани, опосредованной предшественниками остеокластов у пациентов с ГР РПЖ, что обеспечивало эффективное устранение скелетных осложнений и снижение боли или полное купирование болевого синдрома. В самом крупном исследовании III фазы 643 пациента с ГР РПЖ с костными метастазами были рандомизированы в группу применения золедроновой кислоты в дозе 8 мг или 4 мг каждые 3 нед в течение 15 последующих месяцев или группу плацебо. При среднем периоде наблюдения 15 и 24 мес у пациентов, которые получали золедроновую кислоту в дозе 4 мг, развилось меньше скелетных осложнений (44 и 33 %, $p = 0,021$) и патологических переломов (13,1 и 22,1 %, $p = 0,015$) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в группе золедроната отмечалось удлинение времени до первого скелетного осложнения, что улучшало качество жизни. Пациентов первоначально рандомизировали на группы с применением 4 или 8 мг золедроновой кислоты, но доза 8 мг была позднее заменена на 4 мг в связи с токсичностью.

В настоящее время бисфосфонаты показаны пациентам с ГР РПЖ для профилактики скелетных осложнений, хотя пока неизвестен наилучший интервал между приемами. Сейчас он составляет 3 нед или реже. Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов, особенно аминобисфосфонатов (например, некроз нижней челюсти) [148]. Перед началом терапии бисфосфонатами пациентам необходимо проходить об-

следование у стоматолога. Риск некроза нижней челюсти повышается при наличии в анамнезе травмы, операций на зубах или инфекции, а также при длительном в/в введении бисфосфонатов [149].

Боль, вызванная костными метастазами, – это одно из наиболее тяжелых осложнений ГР РПЖ. Бисфосфонаты показали высокую эффективность с показателями ответа 70–80 % в небольших исследованиях с открытым приемом, они характеризуются низкой частотой побочных эффектов, что делает их идеальными препаратами для паллиативного лечения распространенного ГР РПЖ [150–152]. Бисфосфонаты необходимо назначать на раннем этапе лечения ГР РПЖ с клиническими проявлениями. При назначении дополнительной системной терапии следует находить способы устранения возможных побочных эффектов, развивающихся при проведении паллиативного лечения, такие как болевой синдром, запоры, отсутствие аппетита, тошнота, усталость и депрессия (лечение включает паллиативную ДЛТ, кортизон, анальгетики и противорвотные средства). ГР РПЖ – изнуряющее заболевание, часто встречающееся у пожилых мужчин. Зачастую требуется междисциплинарный подход с включением медицинских онкологов, онкологов-радиологов, урологов, медсестер, психологов и социальных работников [153].

17.11. Краткие рекомендации по лечению пациентов после ГТ

(Поскольку пока недоступны результаты рандомизированных контролируемых исследований по новым препаратам MDV3100 и абиратерону, то не было сделано значимых изменений в лечении РПЖ после ГТ [34])

Рекомендации	СР
Рекомендуется прекращать терапию антиандрогенами при выявлении биохимической прогрессии	В
Невозможно дать четких рекомендаций по наиболее эффективному препарату для 2-й линии ГТ, потому что имеется очень мало данных рандомизированных исследований	С

СР – степень рекомендации.

Комментарий: Через 4–6 нед после прекращения приема флутамида или бикалутамида становится очевидным эффект отмены антиандрогенов.

17.12. Рекомендации по цитотоксической терапии КР РПЖ

Рекомендации	СР
Консультировать и лечить пациентов с КР РПЖ должна междисциплинарная команда специалистов	
При неметастатическом КР РПЖ цитотоксическую терапию следует применять только в рамках клинических исследований	В
У пациентов с биохимическим рецидивом необходимо определить 2 последовательных увеличения уровня ПСА выше предыдущего уровня	В
Уровень тестостерона перед лечением должен составлять < 32 нг/дл	В
Уровень ПСА до лечения должен составлять > 2 нг/мл, чтобы можно было правильно интерпретировать эффективность лечения	В
Необходимо обсуждать индивидуально с каждым пациентом потенциальные преимущества цитотоксической терапии и ожидаемые побочные эффекты	С
У пациентов с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, препаратом выбора является доцетаксел по 75 мг/м ² каждые 3 нед, так как он дает достоверное преимущество в выживаемости	А
У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов при КР РПЖ приемлемыми вариантами являются терапия доцетакселом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном или гидрокортизоном. При отсутствии противопоказаний доцетаксел представляется предпочтительным препаратом, так как он вызывает достоверное уменьшение болевого синдрома	А
У пациентов с рецидивом после 1-й линии ХТ доцетакселом препаратами 1-го выбора для 2-й линии терапии на основании результатов проспективного рандомизированного клинического исследования III фазы считаются кабазитаксел и абиратерон	А
У пациентов, у которых был получен ответ на 1-ю линию терапии доцетакселом, можно проводить и 2-ю линию терапии данным препаратом. В других случаях необходимо подбирать лечение каждому пациенту индивидуально. В случаях, когда у пациентов имеются противопоказания к кабазитакселу или абиратерону, вариантом терапии является доцетаксел	А

СР – степень рекомендации.

17.13. Рекомендации по паллиативному лечению КР РПЖ

Рекомендации	СР
Медикаментозная терапия не позволяет продлить жизнь пациентов с обширными костными метастазами с клиническими проявлениями	А
Лечение таких пациентов должно быть направлено на улучшение качества жизни и преимущественно на снижение болевого синдрома	А
Основная цель терапии – высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов	А
Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений можно назначать бисфосфонаты (изучалась в основном золедроновая кислота). Однако необходимо взвесить преимущества и токсичность этих препаратов, в особенности избегать возможности развития некроза челюсти	А
При лечении болезненных костных метастазов необходимо проводить паллиативную терапию на раннем этапе лечения, например радионуклидное облучение, ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	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

1. 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>
2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983 Apr;43(4):1809–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831420>
3. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al. 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>
4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, et al. 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>
5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, et al. 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).
6. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. 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>
7. 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, et al. *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, et al. 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, et al. 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, et al. *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, et al. 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, et al. 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, Zelnier DJ, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al.; 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, 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100959>
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, Mazumdar M, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, Moynour 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, et al. 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, et al; 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, Moynour CM, et al. 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, et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormonerefractory 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, et al. 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, et al.; Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Altern ative 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgenindependent 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al., 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398925>
96. Ryan C, Efstathiou E, Smith M, et al. Phase II multicenter study of chemotherapy (chemo)-naïve 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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159814>
98. Danila DC, de Bono J, Ryan CJ, et al. 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, et al. 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, et al., 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005697>

104. Graff J, Lalani AS, Lee S, et al, 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428198>
105. Prins R, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, et al. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
106. Bompas E, Italiano A, Ortholan C, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706755>
107. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. 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 Suppl15):67–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685732>
109. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgenindependent 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, et al. 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, et al. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormoneescaped 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, et al; 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, et al.; 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536625>
121. Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, et al. 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, Klatt T, de Riese W, et al. 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, et al. Antitumour 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. J Clin Oncol 2008;26(15S):abstract #5157.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633050>
136. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734>
137. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al.: 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>
 138. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. 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, et al. 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, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364960>
 142. Laplanche A, Beuzebec P, Lumbroso J, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364971>
 143. Nilsson S, Franzén L, Tyrrell C, et al. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544845>
 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *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

АР – андрогеновые рецепторы
РРПЭ – роботическая радикальная простатэктомия
В/в – внутривенный
ВСБР – выживаемость, свободная от биохимического рецидива
ВПП – выживаемость без признаков прогрессирования
ГР РПЖ – гормонорефрактерный 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
ИАБ – интермиттирующая андрогенная блокада
КТ – компьютерная томография
КР РПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛГРГ (от англ. LHRH - luteinising hormone-releasing hormone) – лютеинизирующего гормона релизинг-гормон
ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия
ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
МАБ – максимальная андрогенная блокада
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МР-спектроскопия – магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НСП – нервно-сосудистый пучок
ОР – относительный риск
ПЖ – предстательная железа
ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
П/к – подкожный
ПРИ – пальцевое ректальное исследование
ПСА – простатспецифический антиген
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РПЖ – рак предстательной железы
РПЭ – радикальная простатэктомия
с/о ПСА – соотношение свободного и общего ПСА
СР – степень рекомендации
ТЛД – тазовая лимфаденэктомия
ЗД-КЛТ – трехмерная конформная лучевая терапия
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР – трансуретральная резекция
УД – уровень доказательности
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦПА – ципротерона ацетат

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
EPSCP (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
NIFU – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук
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 РПЖ, 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.