

ДОДАТОК  
до Наказу Міністерства охорони здоров'я України  
02.04.2014 № 235

**РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**  
**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,**  
**ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2014**

**Склад****мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини хворим на рак передміхурової залози в рамках наказу МОЗ України від 30.08.2011 р. № 550**

- Седаков І.Є. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія». Головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, д.мед.н., професор
- Стаховський Е.О. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Урологія», завідувач відділення онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, д.мед.н., професор.
- Ліщишина О.М. Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., ст.н.с.
- Зінчук Ю.Д. Головний лікар Новозар'ївської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Старобешівського району Донецької області
- Кузнецова Л.Н. Заступник Генерального директора з організаційно-методичної роботи ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»
- Курій І.І. Завідувач консультативної клініки Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру
- Мазнева М.І. Головний спеціаліст з організації надання первинної медико-санітарної допомоги ГУОЗ Луганської ОДА
- Матюха Л.Ф. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», Доцент кафедри загальної практики сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. д.мед.н.,
- Парамонов В.В. Головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру
- Пасечніков С.П. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Урологія», Завідувач відділення неспецифічних запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів з групою уротуберкульозу Інституту урології НАМН України, д.мед.н., професор

- Семененко В.В. Представник пацієнтів (за згодою)
- Семікоз Н.Г. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія», професор кафедри онкології, променевих методів діагностики та лікування ФПО Донецького національного медичного університету ім. М.Горького, д.мед.н., професор
- Ткаченко М.М. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія, рентгенологія, ультразвукова діагностика», Завідувач. кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
- Устіленцев О.М. Сімейний лікар вищої категорії Дніпровської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Чернігівського району Чернігівської області
- Худошина О.В. Заступник директора Департаменту з питань якості медичної та фармацевтичної допомоги МОЗ України, Начальник відділу з питань якості медичної допомоги

**Наукова група з підготовки клінічних рекомендацій на основі рекомендацій Європейської асоціації урології під керівництвом Е.О. Стаховського**

- Буйвол О.В. Лікар-уролог поліклінічного відділення Національного інституту раку МОЗ України
- Вікарчук М.В. лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
- Вітрук Ю.В. науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
- Войленко О.А. старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
- Вукалович П. С. старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
- Головка Т.С. завідувач науково-дослідним відділенням променевої діагностики Національного інституту раку МОЗ України

Іванкова В.С.	завідувач науково-дослідним відділенням променевої терапії Національного інституту раку МОЗ України
Кононенко О. А.	лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
Котов В. А.	завідувач клінічним відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
Сивак Л.А.	завідувач науково-дослідним відділенням хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку МОЗ України
Солодяннікова О.І.	завідувач науково-дослідним відділенням ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України
Стаховський О.Е	Науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України
Яцина О.І.	лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Степаненко А.В.	Консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України» Професор кафедри організації медичного забезпечення Української військово-медичної академії, д.мед.н.
Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Мельник Є.О.	Начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2017 рік**

## 1. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Адаптована клінічна настанова складена на основі рекомендацій Національного інституту здоров'я та клінічної досконалості Великобританії (NICE): «Рак передміхурової залози: діагностика та лікування» NICE клінічні рекомендації 58 (2008); NICE технологічна оцінка TA 255 клінічних рекомендацій «Кабазітаксел для лікування пацієнтів з гормонорефрактерним метастатичним раком простати, які раніше отримували терапію доцетакселом» (2012) та Клінічних рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU) «Рекомендації щодо лікування раку передміхурової залози» 2012, 2013 р.р. щоб допомогти лікарям оцінити засновані на принципах доказової медицини методи організації медичної допомоги, діагностики та лікування раку передміхурової залози.

Мультидисциплінарна група фахівців включала онкологів, урологів, променеви́х терапевтів, лікарів променевої діагностики.

**Таблиця 1**

### Рівні доказовості

<b>1a</b>	Доказ, підтверджений метааналізом рандомізованих досліджень
<b>1b</b>	Доказ, підтверджений хоча б одним рандомізованим дослідженням
<b>2a</b>	Доказ, підтверджений одним добре спланованим контрольованим дослідженням без рандомізації
<b>2b</b>	Доказ, підтверджений хоча б одним напівекспериментальним, добре організованим дослідженням
<b>3</b>	Доказ, підтверджений добре організованими неекспериментальними дослідженнями, такими як порівняльні, кореляційні або описом випадків
<b>4</b>	Доказ, підтверджений звітом експертного комітету або думкою, що базується на клінічному досвіді авторів, вартих довіри.

**Таблиця 2**

### Ступінь рекомендації

<b>A</b>	Базується на правильно проведених клінічних роботах, що мають специфічні рекомендації та включають хоча б одне рандомізоване дослідження
<b>B</b>	Базується на грамотно проведених клінічних дослідженнях, але без рандомізації
<b>C</b>	Складена, незважаючи на відсутність підтверджуючої дослідницької інформації по даному питанню

## NICE 58: Епідеміологія

### **Коментар робочої групи:**

*Передбачається включити в настанову матеріали щодо поширення раку передміхурової залози в Україні, а також доступну інформацію щодо результатів діагностики та лікуванні цієї патології в системі охорони здоров'я України.*

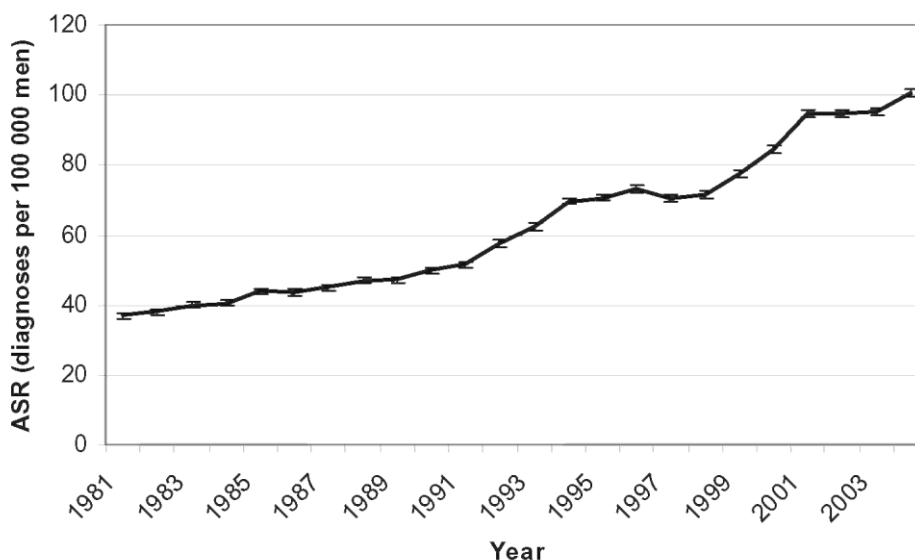
### **Вступ**

Рак передміхурової залози або простати є одним з найзагадковіших злоякісних новоутворень у чоловіків. Якби пацієнти жили достатньо довго, то вони майже всі померли б з гістологічним доказом наявності захворювання (Selly et al. 1997). Однак тільки 3% пацієнтів вмирають внаслідок розвитку раку передміхурової залози.

В цьому розділі викладено основи епідеміології раку передміхурової залози, його значення для пацієнтів з підтвердженим діагнозом та його вплив на медичне обслуговування. Повний звіт щодо епідеміології захворювання представлено на CD-ROM, який супроводжує цей настанову.

### **Частота виникнення**

Рак передміхурової залози є найпоширенішим раком у чоловіків і на сьогодні складає приблизно 25% від всіх нових діагнозів наявності злоякісних новоутворень у чоловіків в Англії та Уельсі. Як видно з рисунку, частота його виникнення підвищується (рис. 1.1).

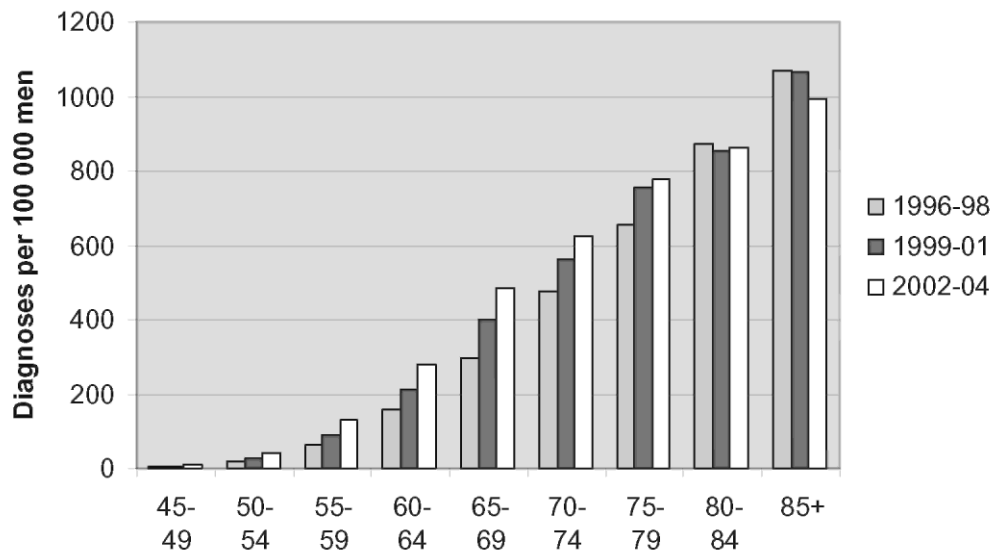


**Рис. 1.1** Стандартизовані за віком показники (ASR) частоти виникнення раку передміхурової залози в Англії та Уельсі (для Європейської стандартної сукупності). Джерело даних: Центр національної статистики МВІ серії та Уельський відділ інформації та нагляду щодо онкологічних захворювань (WCISU).

За період з 1996 по 2004 рр. стандартизовані за віком показники захворюваності на рак передміхурової залози підвищувалися в усіх онкологічних мережах, які простежують частоту виникнення раку в Англії та Уельсі<sup>1</sup>. В Англії таке підвищення в середньому складало 20%, тоді як в Уельсі - 49%. Показник підвищення частоти в окремих мережах варіював від 1% до 66%. Підвищення цих показників можна розглядати, як наслідок відмінностей в місцевій політиці PSA тестування.

<sup>1</sup> Джерело даних: реєстри онкологічних захворювань в Англії та Уельсі.

Виявлено практично лінійне підвищення частоти його виникнення починаючи з 50-річного віку. Дані вказують на те, що кожний рік у 1% всіх чоловіків в Англії та Уельсі у віці 85 років і більше діагностують рак передміхурової залози (рис. 1.2). Це зростання є найвищим у віковій групі від 65 до 69 років, що вказує на те, що впровадження PSA тестування та подальший діагноз раку в даній групі є вищим, ніж у молодших чоловіків.



**П'ятирічний віковий діапазон**

**Рис. 1.2** Кількість діагнозів раку передміхурової залози з 5-річним віковим діапазоном. Джерело даних: реєстри частоти виникнення раку в Англії та Уельсі.

З 1996 року частка нових діагнозів із загальним балом 6 або менше по шкалі Глісона, знизилася. Це пояснюється змінами в практиці повідомлень щодо патології (Університет Ліверпуля, 2003). Частка пухлин з балом по шкалі Глісона 8 або більше залишається приблизно постійною та лежить в межах 20%



та 25%, однак частка пухлин з балом 7 по шкалі Глісона підвищується, з менше ніж 20% в 1996 році до більше ніж 30% в 2005 році (рис. 1.3).



**Рис 1.3** Нормована діаграма, яка відображує кількість діагнозів раку передміхурової залози, розподілених згідно шкали Глісона (де проводили таку реєстрацію), в Південно-західній Англії. Джерело даних: база даних Британської асоціації хірургів-урологів (BAUS) та Південно-західного спостережного пункту охорони здоров'я (SWPHO).

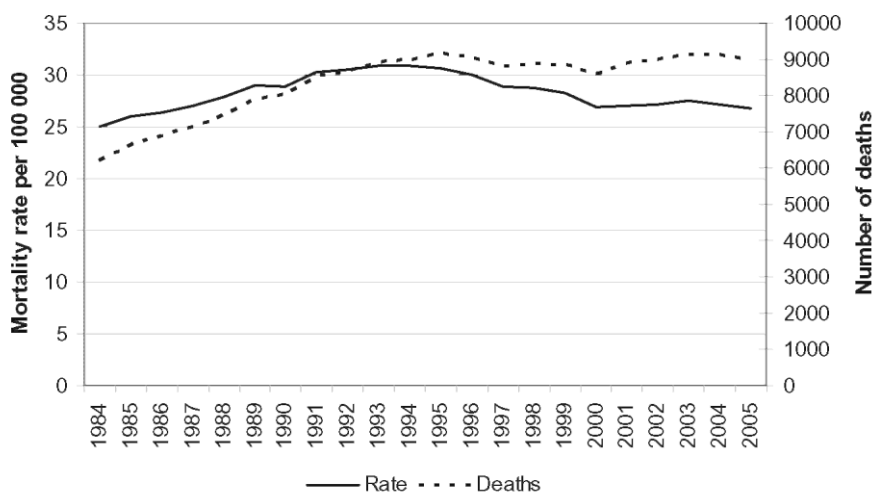
Має місце вища частота виникнення раку передміхурової залози в більш соціально та економічно захищених шарах суспільства, що, як вважають, зумовлено більшою кількістю тестування простатоспецифічного антигену (PSA), яке спостерігається серед заможного населення<sup>2</sup>.

Існують переконливі докази щодо вищої частоти виникнення раку передміхурової залози у чоловіків африканського або карибського походження (GLOBOCAN 2002). Має місце значне, 3-кратне підвищення частоти виникнення раку передміхурової залози у темношкірих чоловіків порівняно із світлошкірими незалежно від країни походження темношкірого чоловіка (Ben-Shlomo et al. 2007).

### 1.3. Летальність

Рак передміхурової залози займає друге місце за кількістю смертельних випадків серед чоловіків з онкологічними захворюваннями в Англії та Уельсі, поступаючись тільки раку легень. За період з 1996 по 2005 рр. рак передміхурової залози став причиною 13% всіх смертельних випадків від раку у чоловіків.

За період з 1993 по 2005 рр. було відмічено статистично значиме зниження стандартизованого вікового показника смертності (рис. 1.4). Однак кількість смертельних випадків щорічно залишилася приблизно постійною. Це вказує на те, що зниженню смертності перешкоджає старіння населення.



**Рис. 1.4** Стандартизовані вікові показники смертності (для Європейської стандартної вибірки) та кількість смертельних випадків від раку передміхурової залози в Англії та Уельсі в 1984–2005 рр. Джерело даних: Центр національної статистики.

Згідно даних щодо злоякісних новоутворень в мережах Англії та Уельсу мають місце деякі коливання летальності в період зниження показника національної смертності, хоча видимих стійких регіональних коливань не виявляється<sup>3</sup>.

Більшість смертей від раку передміхурової залози припадає на чоловіків похилого віку, коли вірогідність смерті від інших причин є дуже високою. Саме тому будь-яке лікування, яке затримує їх смерть, може правдоподібно знизити реальну летальність від раку передміхурової залози.

Згідно бази даних Американського центру спостережень, епідеміології та кінцевих результатів терапії (SEER) ([www.seer.cancer.gov/](http://www.seer.cancer.gov/)), а також даних когортних досліджень в Англії (Ben-Schlomo, персональне повідомлення, червень 2007 р.) летальність від раку передміхурової залози значно варіює в залежності від расової приналежності. Летальність від раку передміхурової залози є вищою для темношкірих чоловіків, аніж світлошкірих, для яких зафіксовано значно вищу частоту його виникнення. Однак значних відмінностей в коефіцієнтах смертності не знайдено.

<sup>2</sup> Джерело даних: реєстри онкологічних захворювань в Англії та Уельсі.

<sup>3</sup> Джерело даних: центр національної статистики та картографічне управління.

## 1.4 Вживаність

У більшості випадків рак передміхурової залози має довгу передклінічну фазу між початком захворювання та появою клінічних симптомів. Тривалість життя після симптоматичного діагнозу є також достатньо довгою. Тому при визначенні терміну виживання у випадку раку передміхурової залози має місце системна похибка, яка виникає внаслідок пришвидшення часу постановки діагнозу за рахунок широкого використання біохімічного скринінгу.

Будь-яке вимірювання терміну виживання при раку передміхурової залози, в особливості зроблене на основі популяційних досліджень, відображує зміни в прогнозі для пацієнта та ефект затримки завдяки змінам в діагностичній практиці. Саме тому відмінності в показниках виживаності між країнами, найвірогідніше, є результатом відмінностей в діагностичній практиці, аніж відповідному перебігу захворювання у пацієнта.

## 1.5. Діагноз та дослідження

Для діагностування раку передміхурової залози зазвичай використовують чотири процедури: пальцеве ректальне обстеження (DRE), аналіз крові на наявність PSA, трансректальну біопсію під ультразвуковим контролем (TRUS) та пункційну біопсію. Процедури DRE не зареєстровані належним чином в будь-якому централізованому джерелі даних.

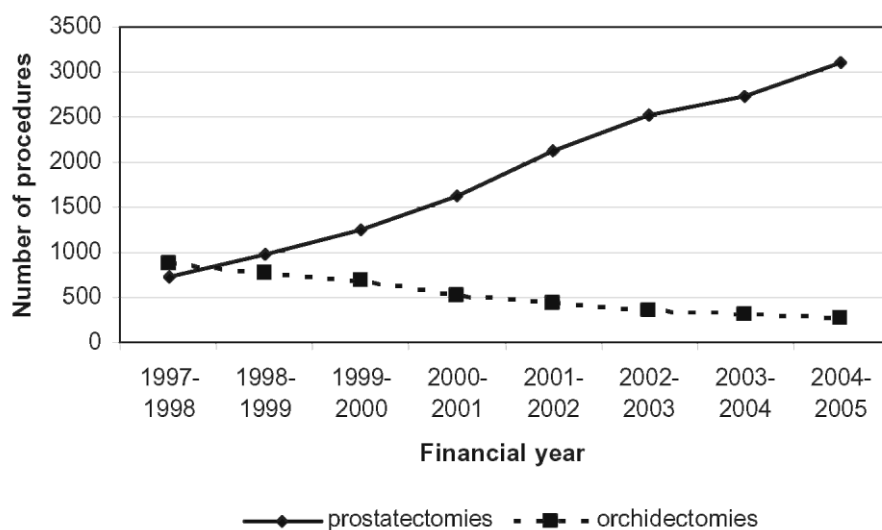
Рівень PSA тестування в Англії та Уельсі централізовано не контролюється. Однак за останні роки з цього питання було проведено декілька опитувань практикуючих терапевтів та відповідних лабораторій. Було відмічено значне підвищення кількості PSA тестувань за період з 1999 до 2002 рр. (Melia et al. 2003; Melia et al. 2004). Кількість PSA тестувань знизилась на фоні підвищення соціально-економічного спаду, і його зниження не залежало від підвищення частки темношкірого населення або жителів азіатського походження. Приблизно 50% тестів PSA призначається терапевтами, третина з яких припадає на пацієнтів без наявних симптомів.

Кількість пункційних біопсій, проведених в масштабі всієї країни, також адекватно не зареєстрована, оскільки зазвичай вони проводяться амбулаторно та не можуть бути зареєстровані надійно. Кількість пункційних біопсій, які проводяться в Англії та Уельсі, складає 56000 - 89000 щорічно. Це еквівалентно 1 мільйону зразків від недиагностованих пацієнтів, які потребують гістологічного дослідження.

## 1.6. Хірургія

Первинна хірургічна процедура у випадку раку передміхурової залози – це повне видалення передміхурової залози, відоме як простатектомія. Кількість таких радикальних операцій, проведених у чоловіків з раком передміхурової залози, збільшилася більше ніж втричі за період з 1997–98 по 2004–05 рр. (рис. 1.5), зі значним підвищенням у всіх вікових групах. Кількість операцій

найшвидше зростає в групах пацієнтів, вік яких складає 60–64 роки та 65–69 років.



**Рис. 1.5** Кількість всіх радикальних операцій (простатектомія та орхідектомія), проведених у хворих на рак передміхурової залози в Англії. Простатектомія визначається OPCS за кодом M61, орхідектомія визначається OPCS за кодом N05 та N06. Джерело даних: дані HES забезпечені NATCanSAT.

Одним з методів лікування метастатичного раку передміхурової залози є хірургічне видалення сім'яників, відоме як орхіектомія (Дослідження раку, Великобританія). Такий метод знижує рівень тестостерону в організмі та пригнічує ріст пухлин передміхурової залози. На сьогодні хірургічна орхіектомія стає менш загальноприйнятим засобом лікування раку передміхурової залози (див. рис. 1.5). За період з 1997–98 по 2003–04 рр. кількість операцій, які мали місце у пацієнтів з метастазуючим раком передміхурової залози, знизилася на 75%. В більшості випадків орхіектомію замінила медична кастрація з використанням гормональної терапії.

В мережах онкологічних захворювань має місце 4-кратна варіабельність в кількості проведених радикальних простатектомій. Після стандартизації за віком варіабельність рівнів радикальної простатектомії залишається такою ж великою. Останнє підтверджує, що виявлені тенденції не є наслідком відмінностей у віці між різними групами або змінами у віковій структурі вибірки.

Більшість простатектомій, зареєстрованих в реєстрі онкологічних захворювань Британською асоціацією урологів-хірургів (BAUS), проводиться у пацієнтів з балом 6 або 7 за шкалою Глісона (тобто у разі низько стадійного раку)<sup>4</sup>. Їхня частка залишається приблизно постійною (аналіз за допомогою лінійної регресії не виявив значних відмінностей) навіть в той час як кількість простатектомій подвоїлась.

За вісім років реєстрації даних загальна кількість консультантів, які зареєстрували такі хірургічні операції, як простатектомія або цистектомія у хворих з діагностованим раком передміхурової залози або раком сечового

міхура, є приблизно постійною. Має місце значне зниження кількості консультантів з менше ніж десятьма такими операціями за період з 1997–98 по 2004–05 рр. від 86% до 56%. Однак це є лінійною тенденцією без видимого впливу послідувочої публікації роботи NICE “Improving outcomes in urological cancers” (NICE 2002). Тому, вірогідно, зростаючий загальний об’єм простатектомій веде до зниження кількості консультантів, які проводять невелику кількість операцій щорічно. Кількість консультантів, які виконують такі операції, залишилась вражаюче постійною, у межах 371-387.

### 1.7. Гормональна терапія

Застосування гормональної терапії різко підвищилось починаючи з середини 1980-х років<sup>5</sup>. Використання антиандрогенної терапії зросло з нуля в 1983 році до приблизно 150000/рік у 2004 році. Призначення агоністів релізинг-фактору лютеїнізуючого гормону (LHRHa) підвищилось з нуля в 1986 році до більше ніж 300000 в 2004 році. Таке підвищення відбулося за рахунок медичної кастрації шляхом використання гормональної терапії, яка замінює орхіектомію в більшості випадків. Призначення естрогенів знизилася за період з 1970 року по середину 1990-х років, знижуючись до мінімуму 14000 призначень в 1996 році, однак зросло за період 1996-2004 рр.

На гормональну терапію припадає одна з найбільших статей витрат на протипухлинні лікарські препарати. Загальний кошторис всіх призначень, зареєстрованих NHSBSA PPD в 2004 році, складав 8.1 мільярдів £ (Департамент охорони здоров’я, 2004). З них 292 мільйона £ було зареєстровано під кодом BNF в розділі 8, “Злоякісні захворювання та імуносупресія”, яка включає гормональне лікування раку передміхурової залози та складає приблизно 40%.

### 1.8. Променева терапія

Велика кількість процедур променевої терапії, проведених онкологічним хворим з балом 6 та 7 по шкалі Глісона, свідчить про те, що радикальна променева терапія - більш поширений засіб лікування, ніж простатектомія<sup>6</sup>. В NHS центрах мають місце певні відмінності в схемах дозування та фракціонування, що вказує на варіабельність у клінічній практиці<sup>7</sup>.

### 1.9. Рівноцінна експертиза команд спеціалістів з онкоурології в Англії у 2004–2007 рр.

Після публікації настанови NICE “Improving outcomes in urological cancers” (NICE 2002) в Англії була розгорнута програма (як і відносно інших локалізацій онкологічних захворювань, охоплених настановою з медичного обслуговування від Департаменту охорони здоров’я або NICE) моніторингу досягнутих успіхів у забезпеченні змін в організації та наданні послуг, які було

<sup>4</sup> Джерело даних: реєстри онкологічних захворювань BAUS.

<sup>5</sup> Джерело даних: IMS індекс клінічних даних з охорони здоров’я, Лондон.

<sup>6</sup> Джерело даних: база даних Південно-західної станції з охорони здоров’я та RES забезпечені NatCanSAT.

<sup>7</sup> Джерело даних: дані RES забезпечені NATCanSAT.

рекомендовано. Кожна мережа даних щодо онкологічних захворювань в Англії та всі призначені місцеві та спеціалізовані команди онкоурологів були проаналізовані рівноцінною експертною командою в період з листопада 2004 року по травень 2007 року.

В результаті цих оглядів виявилось, що впровадження настанови було повільним та неповним майже в третині мереж, які не мали узгодженого плану дій відносно їх впровадження. Це відбувалося, головним чином, через призначені команди спеціалістів з онкоурології, які обслуговують в сукупності менше 1 мільйона. В деяких мережах не були представлені узгоджені плани. Крім того, хірурги, які проводять менше п'яти радикальних простатектомій щорічно, часто відмовлялися виконувати ключові рекомендації.

Місцеві команди онкоурологів особливо незадовільно забезпечували присутність ключових членів на зборах мультидисциплінарної команди (MDT), на яких розглядалися всеохоплюючі заходи, керівні вказівки, досвід пацієнтів та поліпшення якості обслуговування. Четверть команд не мали повного представництва спеціалістів, в першу чергу з клінічної онкології (11%). Присутність онкологів на зборах MDT була неповною в 23% команд. Присутність радіологів та патологів була також відносно низькою.

Загальний рівень відповідності рекомендаціям настанови щодо команд онкоурологів був нижчим, ніж для всіх інших спеціалістів з розглянутих локалізацій (наприклад, молочна залоза, товстий кишківник та гінекологія).

Середнє робоче навантаження на медсестер (CNS) в інших областях складає 110 нових випадків щорічно на CNS, тоді як в урології це - 203 нові випадки щорічно на CNS (Honnor et al. 2006).

З появою ключових рекомендацій 2002 р. "Improving outcomes in urological cancers" кількість пацієнтів зросла до рівня клінічних досліджень, що, головним чином, може бути пояснено створенням NCRI та NCRN.

### *Література*

Ben-Shlomo Y et al. (2007) The Risk of Prostate Cancer amongst Black Men in the United Kingdom: The PROCESS Cohort Study. *European Urology* Mar 1: [Epub ahead of print].

Cancer Research UK. Orchidectomy for Prostate Cancer. Available online at [www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=2875](http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=2875).

Department of Health (2004) Prescription Cost Analysis: England 2004 Department of Health. Available online at [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_4107504](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_4107504) [accessed 8 April 2005].

GLOBOCAN (2002) Data held by the Descriptive Epidemiology Groups of IARC and provided by CANCER Mondial. Available online at [www-dep.iarc.fr/](http://www-dep.iarc.fr/).

Honnor C, Trevett P (2006) Clinical Nurse Specialist Workforce Mapping. Presented at the National Prostate Cancer Conference 2006, London. [www.ncrn.org.uk/index.htm](http://www.ncrn.org.uk/index.htm).

Melia et al. (2003) Study to assess the rate of PSA testing in men with no previous diagnosis of prostate cancer. Report to the Department of Health, available online at: [www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/psa-mapping.doc](http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/psa-mapping.doc).

Melia et al. (2004) Rates of prostate-specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BJU International*, 94: 51–56.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2002) Improving Outcomes in Urological Cancers. NICE cancer service guidance. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D (1997) Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technology Assessment*. 1 (2).

University of Liverpool (2003) Towards a Consensus Protocol on Prostate Biopsies: Indications, Techniques and Assessment. Conference Report. 6th June 2003. p21 Available at [www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/conference-report.pdf](http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/conference-report.pdf).

## **NICE 58: Методологія**

### **Вступ**

#### **Що є клінічна настанова?**

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією синтезу прототипів зазначених у розділі 1 «Синтез настанови». Ці прототипи були обрані мультидисциплінарною робочою групою (Наказ МОЗ України № 550 від 30.08.2011 р.) з розробки медико-технологічних документів за темою «Рак передміхурової залози», відповідно до наказу МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», як одні з ключових інформаційних джерел найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком передміхурової залози, що ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічні настанови були обрані на основі об'єктивних критеріїв їх оцінки, а саме за допомогою Опитувальника AGREE.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики при раку передміхурової залози. Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом спеціалістів на чолі з керівником відділення.

#### **Для кого призначена настанова?**

Ця настанова не включає рекомендацій, які охоплюють кожну деталь діагнозу та лікування раку передміхурової залози. Замість цього ми спробували зосередитися на тих областях клінічної практики, які є (i), добре відомими, а відповідно, не дискусійними чи сумнівними; (ii), де є ідентифіковані практичні зміни; (iii), де є відсутність доказів високої якості; або (iv), де настанова NICE, вірогідно, буде мати великий вплив. Більше деталей того, яким чином це було досягнуто, представлено далі в розділі «Розробка проблем, які базуються на клінічних доказах».

Ця настанова має відношення до всіх медичних працівників, які контактують з хворими на рак передміхурової залози, а також до самих пацієнтів та їх опікунів. Також очікується, що настанова буде мати значення там, де вона буде задіяна в процесі лікування, як для первинного, так і вторинного рівня медичної допомоги щоб забезпечити гарантії, що відповідні заходи щодо адекватного лікування цієї групи пацієнтів впроваджуються на місцях.



## Урегульовані положення настанови

Теми настанови, відібрані ДН, ідентифікують головні області, які будуть охоплені специфічними регульованими положеннями настанови. Наступні урегульовані положення для цієї настанови були отримані, як частина дев'ятої хвили робочої програми NICE:

Настанова для NHS в Англії та Уельсі<sup>1</sup> для клінічного обслуговування раку передміхурової залози, готувалася щоб доповнити існуючі настанови.

Настанова повинна охоплювати:

- ключові діагностичні процедури та процедури по визначенню стадійності – за винятком скринінгу
- головні методики лікування, включаючи гормональну терапію з хірургічною та хімічною кастрацією
- роль пухлинспецифічних біфосфонатів.

---

<sup>1</sup>Оскільки були отримані ці положення, на сьогодні клінічну настанову застосовують у Північній Ірландії.

## Які урегульовані положення включає в себе настанова

Надалі ці положення були перекладені в узагальнюючий документ Групою по розробці настанови (GDG) та провідним клініцистом і членом в NCC-C. Метою узагальнення цих положень було:

- забезпечити короткий огляд того, що настанова може включати та не виключати;
- ідентифікувати ключові аспекти піклування,(лікування), які повинні бути включені;
- встановити межі розширення роботи та забезпечити чіткі рамки, щоб дати змогу роботі залишатися у межах пріоритетів, схвалених NICE та положеннями NCC-C;
- повідомляти про розвиток клінічних питань та стратегії пошуку;
- повідомляти медичних працівників та громадськість про очікуваний зміст настанови.

До початку процесу розробки настанови ці положення підлягали чотирьохтижневій консультації із зацікавленими закладами у відповідності до процесу, встановленому NICE в документі «NICE guidelines manual» (NICE, 2005, NICE 2006, NICE 2007). Всі положення настанови розглянуто в Додатку 6. Під час консультаційного періоду положення були розташовані на вебсайті NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Від зареєстрованих партнерських організацій та наглядової комісії NICE (GRP) були запрошені коментатори. Подальша інформація про GRP також може бути знайдена на вебсайті NICE. NCC-C та NICE розглянули положення, враховуючи одержані коментарі, виправлені положення були розглянуті GRP; підписані NICE та розташовані на вебсайті NICE.

## **Участь партнерів**

Ключем до розвитку всіх настанов NICE є відповідні медичні організації та організації пацієнтів/опікунів, які реєструються як партнери. Деталі цього процесу можуть бути знайдені на вебсайті NICE, або в документі «NICE guidelines manual» (NICE 2007). Коротко кажучи, їх вклад полягає в коментуванні положень проекту настанови, наданні відповідних доказів та коментування робочої версії настанови до закінчення консультаційного періоду. Повний список всіх організацій партнерів, які реєструвалися для розробки настанови щодо раку передміхурової залози, може бути знайдений в Додатку 8.

## **Дослідження потреб**

Як частина процесу створення настанови NCC-S запросив Національну південно-західну службу охорони здоров'я взятися за дослідження потреб. Дослідження потреб має на меті окреслити ускладнення захворювання та поточні умови обслуговування пацієнтів з раком передміхурової залози в Англії та Уельсі, які повинні бути розглянуті в настанові. Цей документ формує доповнення до повної настанови і також з'явиться на супровідному CD-ROM.

Дослідження ефективності втручань не включено в дослідження потреб, і було проведено окремо дослідниками в NCC-S, як частина процесу створення настанови.

Інформація, яка включена в документ дослідження потреб, була представлена GDG. Більша частина інформації була представлена на ранніх етапах створення настанови, а інша інформація була включена, щоб задовольнити зростаючі інформаційні потреби GDG протягом розробки настанови.

## **Процес створення настанови – хто розробляє настанову?**

### **Короткий огляд**

Створення цієї настанови базується на методах, які в загальних рисах окреслені в документі «NICE guidelines manual». Команда медичних працівників, юристів та технічних експертів, відома як GDG (див. Додаток 8), з підтримкою співробітників NCC-S, взялися за створення цієї клінічної настанови. Основні кроки в процесі розробки настанови перераховані та обговорені нижче:

- використовуючи урегульовані положення, проведено узагальнення, які відображають зміст настанови;
- створення групи розробників настанови;
- розробка клінічних питань;
- систематичний пошук доказів;
- критична оцінка доказів;
- приєднання клініко-економічних доказів;

- очищення та синтез доказів та написання рекомендацій;
- прийняття рекомендацій;
- структурування та написання настанови;
- оновлення настанови.

### **Група розробників настанови (GDG)**

Група GDG з раку передміхурової залози була прийнята на роботу у відповідності до існуючого NICE протоколу, як викладено в документі «NICE guidelines manual». Першим кроком було призначення керівника та провідного клініциста. Для обох посад були розміщені рекламні об'яви. Кандидатам до того, як запропонувати посаду, було неофіційно організовано інтерв'ю. Директор NCC-C, керівник GDG та провідний клініцист склали список спеціалістів, які мають бути представлені в GDG. Запити щодо призначень були відіслані в головні зацікавлені організації та організації пацієнтів/благодійні заклади (див. Додаток 8). Окремі члени GDG були відібрані Директором NCC-C, керівником GDG та провідним клініцистом на основі їх анкетних даних після призначення на посаду від їх організацій. Процес створення настанови був підтриманий співробітниками NCC-C, які забезпечували пошук клінічних та економічних даних літератури з охорони здоров'я, розгляд та представлення доказів GDG, обслуговування процесу та сприяння складанню настанови. На початку розробки настанови всі інтереси членів GDG були зареєстровані в стандартній деклараційній формі, яка охоплювала консультування, оплату праці, пакети акцій, стипендії або іншу підтримку від галузей з охорони здоров'я. На всіх подальших засіданнях GDG члени групи виявляли нові, виникаючі конфлікти інтересів, які завжди реєструвалися (див. Додаток 8).

### **Засідання групи розробників настанови**

За період з 10 листопада 2005 року по 28 червня 2007 року було проведено тринадцять засідань GDG. Під час кожного засідання GDG (яке проходило протягом однієї або двох діб), члени групи розглядали клінічні питання та клінічні і економічні дані, оцінювали їх та формулювали рекомендації. Зазвичай на кожному засіданні проблеми, пов'язані з взаємовідносинами між пацієнтом/опікуном та послугами-користувачем обговорювалися як обов'язкова частина порядку денного.

Організатори проекту від NCC-C розділяли робоче навантаження в GDG, розподіляючи специфічні клінічні питання, які відносяться до їх області клінічної практики, в малі підгрупи GDG, щоб спростити та прискорити процес створення настанови. Ці групи розглядали дані, як їх розглядає дослідник, та синтезували їх в рекомендації проекту до його представлення в GDG в цілому. Засідання з кожного клінічного питання очолював один із членів GDG, який є експертом в клінічній області (зазвичай один з медичних працівників). Підгрупи GDG часто допомагали удосконалити клінічні питання та клінічні визначення варіантів лікування. Вони також допомагали команді NCC-C в складанні розділів настанови, які відносяться до їх специфічних тем.

### **Представники пацієнта/опікуна**

Особи з безпосереднім досвідом в догляді, щодо раку передміхурової залози надали інтегральні потреби користувачів GDG, актуальні при створенні

настанови. GDG включав трьох представників пацієнта/опікуна. Вони, як повноцінні члени GDG посприяли написанню клінічних питань, надали допомогу в забезпеченні даних, які відповідають їх поглядам та перевагам, висуваючи на перший план вразливі теми та термінологію, яка має відношення до настанови, та привертаючи увагу GDG до дослідження проблеми "послуга-користувач".

### **Кваліфіковані консультанти**

На етапі розробки настанови група GDG ідентифікувала питання, які вимагали введення досвідченого спеціаліста з клінічних питань. Клінічні питання адресували до програмного документа або користувались послугами спеціального експерта, якого знаходили через відповідну зареєстровану зацікавлену організацію.

Повний список визнаних експертів, які сприяли створенню настанови, представлений в Додатку 8. Всі відповідні програмні документи представлені як частина огляду даних та також будуть доступні на супровідному CD-ROM.

### **Розробка питань, які базуються на клінічних доказах**

#### **Обґрунтування**

Узагальнення, як описано в Додатку 6, повинні бути дуже чіткими щодо групи пацієнтів та які області клінічної допомоги необхідно розглянути. Але зазвичай ці межі не визначають, які теми вважаються пріоритетними.

Ще на ранній стадії NCC-C визнав, що для того, щоб завершити розробку настанови у відповідності до адекватного стандарту група GDG повинна була обмежити свою роботу приблизно 30 клінічними питаннями. Раніше встановлення пріоритетів було б виконано GDG на його перших двох зустрічах, однак, виходячи з деяких уже опублікованих рекомендацій, стало зрозуміло, що такий підхід завершиться набагато більшою кількістю питань.

Клінічна настанова повинна бути направлена на зміни в клінічній практиці, повинна уникати участі побудованого на доказах підручника та не повинна надавати рекомендації за темами, де клінічна практика вже узгоджена. Тому було важливо зрозуміти, що 30 клінічних питань повинні бути розміщені за пріоритетами в тих областях, які, як було відомо, були дискусійними або сумнівними, де були ідентифіковані практичні зміни, або де настанова NICE, вірогідно, матиме найвагомий вплив.

#### **Метод**

Директор NCC-C, керівник GDG та провідний клініцист разом з невеликою кількістю мультидисциплінарних команд з медичного обслуговування раку передміхурової залози з усієї Англії та Уельсу, підготували обширний список потенційних тем для розробки настанови.

Цей список був включений в анкету, згідно якої респонденти повинні були оцінити кожен тему за п'ятибальною системою Лікерта у межах від 0 (не пріоритетна) до 5 (першочергова). В ній було чітко визначено, що респонденти оцінюють пріоритет для кожної теми, яка буде включена в клінічну настанову, що видається через два роки. В анкеті також було передбачено, щоб

респонденти запропонували будь-які додаткові теми, які вони бажають включити з подальшою еквівалентною оцінкою їх пріоритету.

Пізніше анкети були розіслані в консультаційні групи щодо раку передміхурової залози всіх 37 онкологічних мереж в Англії та Уельсі з вимогою 4-тижневого обігу. (Список всіх онкологічних мереж можна знайти на вебсайті національних онкологічних команд при DH). Анкети були також розіслані через державну програму задіяності пацієнтів та громадськості (PPIP) при NICE у всі відповідні зацікавлені організації пацієнтів/опікунів.

Помітки з кожної завершеної анкети були об'єднані та проаналізовані співробітниками NCC-S. Ці результати разом з інформацією відносно виявлених змін у практиці (див. дослідження потреб) були представлені GDG на їх першій зустрічі. Список тем розташованих за пріоритетом, одержаних через анкетування, ніяким чином не був остаточним. GDG використала ці результати, щоб ухвалити заключні пріоритети для клінічних питань.

Для клінічних питань щодо медичного втручання використовували схему PICO. Такий структурований підхід розподіляє кожне питання на чотири компоненти: пацієнти (досліджувана сукупність - P), втручання (проведене - I), порівняння (інші головні варіанти лікування - C) та результати (визначення ефективності втручання - O). Там, де доречно, клінічні питання були удосконалені, як тільки доказ було знайдено, а там, де необхідно, були поставлені додаткові питання.

Заключний список клінічних питань представлений в Додатку 7.

### **Шляхи лікування**

В процесі створення настанови GDG завчасно опрацювала схеми шляхів лікування (або алгоритм) з метою дослідити, яким чином пацієнти з раком передміхурової залози можуть отримувати доступ та мати справу з NHS.

### **Огляд клінічної літератури**

Для виявлення будь-яких відповідних настанов (місцевих, національних або міжнародних), створених іншими групами або закладами, на початковому етапі розробки були проведені перші пошуки в рамках визначених тем. Крім того, зацікавлені організації були запрошені для представлення доказів на розгляд GDG у разі, якщо вони відносились до узгодженого списку клінічних питань.

Для відповіді на кожне питання, інформаційний спеціаліст від NCC-S розробляв стратегію пошуку з метою ідентифікації доречного оприлюдненого доказу та клінічної і економічної ефективності. Ключові слова та умови пошуку були узгоджені у співробітництві з GDG. У разі необхідності економіст з питань охорони здоров'я шукав додаткові статті для виявлення більш деталізованої інформації, наприклад, відносно моделювання (див. розділ «Включення доказів з економічних питань по охороні здоров'я»).

Роботи, які були опубліковані або прийняті до друку в рівноцінних журналах, розглядали, як доказ. У разі необхідності використовували стратегію пошукових фільтрів для виявлення, наприклад, системних оглядів (SRs) та рандомізованих контрольованих випробувань (RCTs). При проведенні пошуку

будь-яких мовних обмежень не було, однак статті на іноземних мовах до розгляду не приймалися (за виключенням питань особливого значення).

В літературний пошук були включені такі бази даних:

- Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards;
- British Nursing Index (BNI) 1994 onwards;
- Psychinfo 1806 onwards;
- Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)];
- System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005;
- Biomed Central 1997 onwards;
- National Research Register (NRR);
- Current Controlled Trials.;

З цього списку інформаційний спеціаліст старанно розглянув та видалив усі невідповідні матеріали, базуючись на заголовку або рефераті, перш ніж перейти до досліджень. Всі статті, які залишилися, потім були збережені в адміністраторі посилань електронної бібліотеки.

Пошуки були поновлені та повторно розпочаті за 6-8 тижнів до консультації із зацікавленими закладами, що, таким чином, гарантувало, що останні відповідні оприлюднені докази включені в базу даних. Будь-який доказ, опублікований після цієї дати, включений не був. Для подальших поновлень цієї настанови, 1 червня 2007 року повинно вважатися вихідною датою для пошуку нових доказів.

Інші деталі пошукових стратегій, включаючи використання методологічних фільтрів, представлені в огляді доказів (і також будуть представлені на супровідному CD-ROM).

### **Критична експертиза оцінок та доказів**

Після літературного пошуку один з незалежних дослідників продивився назви та реферати кожної статті з кожного питання. Крім того, для всіх досліджень, які розглядали як відповідні, або таких, де назва та реферат не давали повної інформації для прийняття рішення, були одержані повні публікації. Потім дослідник особисто застосовував критерії включення/виключення для того, щоб визначити, які дослідження є важливими для включення та подальшої оцінки. З кожного питання були складені списки виключених статей і, у разі необхідності, надано пояснення причин їх виключення GDG.

Потім дослідник критично розглядав всі повні статті. Критичні експертні відомості результатів перевірки були зібрані відносно кожної статті, і один дослідник проводив критичну експертизу здобутих даних.

Рецензент оцінював якість прийнятних досліджень у відповідності до експертних контрольних списків SIGN, які використовують для оцінки якості систематичних оглядів/мета-досліджень та рандомізованих контрольованих

випробувань (Таблиця В). Докази відносно клінічної ефективності були класифіковані з використанням цієї встановленої ієрархічної системи. Однак цей контрольний список є менш придатним для оцінки досліджень, які стосуються точності діагностичних тестів. За відсутності валідованої схеми для цього типу тестів, NICE пропонує рівні доказів, які приймають до уваги фактори, які, вірогідно, можуть впливати на достовірність цих досліджень.

**Таблиця В** Рівні доказів для досліджень щодо медичних втручань.  
Джерело даних: “NICE guidelines manual” (NICE 2007).

Рівень	Джерело доказів
1 ++	Високоякісні мета-дослідження, системні огляди рандомізованих контрольованих випробувань (RCTs) або RCTs з дуже низьким ризиком похибки вимірювання
1 +	Добре організоване мета-дослідження, системні огляди RCTs або RCTs з низьким ризиком похибки вимірювання
1-	Мета-дослідження, системні огляди RCTs або RCTs з високим ризиком похибки вимірювання
2 ++	Високоякісні системні огляди щодо досліджень типу випадок-контроль або когортні дослідження; високоякісне дослідження типу випадок-контроль або когортні дослідження з дуже низьким ризиком змішування, похибки вимірювання або випадковості та з високою вірогідністю, що залежність є причинною
2 +	Добре організовані дослідження типу випадок-контроль або когортні дослідження з низьким ризиком змішування, похибки вимірювання або випадковості та помірна вірогідність, що залежність є причинною
2-	Дослідження типу випадок-контроль або когортні дослідження з високим ризиком змішування, похибки вимірювання або випадковості та значного ризику, що залежність не є причинною
3	Неаналітичні дослідження (наприклад, історії захворювання, серії випадків)
4	Експертна думка, формальне схвалення

Дані щодо вибірок, втручання, порівняльного аналізу та кінцевих результатів терапії (PICO), одержані з усіх відповідних перевірених досліджень з особливих питань, були зареєстровані в таблицях доказів та супутньому резюме доказів, підготованому для GDG (див. огляд доказів). GDG ретельно розглянула усі докази відносно їх точності та завершеності.

Всі процедури були повністю узгоджені з методологією від NICE, яка детально розглянута в документі «NICE guidelines manual».

В цілому будь-яких формальних контактів з авторами не встановлювали; однак в окремих випадках, у разі необхідності, для роз'яснення певних деталей таке відбувалося.

### **Включення економічних оцінок стану здоров'я**

Мета надання економічної інформації в настанові полягала в тому, щоб повідомляти GDG відносно потенційних економічних проблем, які стосуються раку передміхурової залози. Важливо дослідити, чи має медичне обслуговування клінічну та економічну ефективність, тобто чи виконується співвідношення “ціни та якості”.

Допомога GDG з боку економіста з галузі охорони здоров'я полягала в ідентифікації пріоритетних тем в межах настанови, які могли б бути корисними після економічного аналізу, у вивченні доступних економічних доказів та, у разі необхідності, в проведенні економічного аналізу. Там, де були знайдені опубліковані дослідження з економічної оцінки, придатні для їх застосування щодо оцінки клінічних питань, вони представлені разом з клінічним доказом скрізь, де можливо.

Для оцінки рентабельності кожної пріоритетної теми, проводився всебічний систематичний огляд економічної літератури. Для цих клінічних областей інформаційні спеціалісти використовували стратегію пошуку схожу з такою, яка використовується при огляді клінічних доказів, однак з додатковим включенням фільтру відносно вартості отриманого стану здоров'я та якості життя.

Кожна стратегія пошуку була розроблена для знаходження будь-яких прикладних досліджень, в яких оцінюється вартість або економічна ефективність теми, яка розглядається. Економіст від охорони здоров'я розглянув реферати та відповідні статті, які були призначені для оцінки.

Опубліковані економічні докази були одержані з багатьох джерел:

- Medline 1966 onwards
- Embase 1980 onwards
- NHS Economic Evaluations Database (NHS EED)
- EconLit 1969 onwards.
- 

### **Економічне моделювання**

В доповнення до огляду відповідних клінічних доказів GDG зобов'язана була визначити, наскільки необхідно досліджувати економічну ефективність кожного з окремих клінічних питань. Після того, як клінічні питання були визначені, GDG схвалила, яким темам надано «економічний пріоритет» для моделювання. Ці «економічні пріоритети» були відібрані у повній відповідності до «NICE guidelines manual» на основі таких критеріїв, як:

#### ***Повна відповідність темі***

- ***Кількість пацієнтів, які зазнали впливу втручань:*** втручанням, які впливають на відносно більшу кількість пацієнтів, був наданий економічний



пріоритет вищий ніж тим, які впливають на меншу кількість пацієнтів.

- **Користь для здоров'я пацієнта:** втручанням, які, як вважали, мали потенційно значний вплив як на виживання, так і на якість життя, було надано вищий економічний пріоритет.

- **Витрати на 1 пацієнта:** втручанням з потенційно високою фінансовою (витрати/ заощадження) причетністю було надано високий пріоритет порівняно з втручаннями з очікуваною меншою фінансовою причетністю.

- **Вірогідність змін в клінічній практиці:** пріоритет було надано темам, які, як передбачалось, мали зумовити значні зміни в існуючій клінічній практиці.

### **Невизначеність**

- **Високий рівень існуючої невизначеності:** вищий економічний пріоритет було надано таким клінічним питанням, для яких подальший економічний аналіз, як передбачалось, мав зменшити поточну невизначеність щодо економічної ефективності. Низький пріоритет було надано тим клінічним питанням, які поточна література вважала однозначно “привабливими” або “непривабливими” з точки зору коефіцієнта економічної ефективності, який розцінювався як загальний для всієї системи охорони здоров'я у Великобританії.

- **Вірогідність зниження невизначеності з подальшим дослідженням (проблеми реалістичності):** у разі, коли було недостатньо доказів щодо клінічної ефективності втручання, вважали, що проведення економічного аналізу не є доцільним.

Як тільки економічно-пріоритетні клінічні питання були відібрані, подальшою завданням було здійснити системний огляд літератури відносно економічної ефективності. У разі, коли відповідний опублікований доказ був ідентифікований і, як вважали, мав прийнятну якість, ця інформація використовувалась для надання рекомендацій відносно відповідного клінічного питання. У разі, коли будь-якого відповідного доказу економічної ефективності ідентифіковано не було, або коли він, як вважали, не мав прийнятної якості, це було підставою для побудови *de novo* економічної моделі. Це рішення, яке було прийнято GDG, базувалося на оцінці доступних доказів, які необхідні для заповнення потенційної економічної моделі.

Для тих клінічних питань, де економічна модель була обов'язковою, інформаційний спеціаліст проводив додаткові літературні пошуки з метою одержання додаткових даних, необхідних для моделювання. Припущення та наміри моделей були пояснені та узгоджені членами GDG під час зустрічей, на яких також були обґрунтовані наступні перегляди.

Клінічні питання відібрані для моделювання у цій настанові базувались на тому, що в той час, вважали вірогідним, що ці рекомендації можуть значною мірою змінити клінічну практику в NHS та мати важливі наслідки для використання ресурсів.

Деталі моделі представлені в огляді доказів та Додатку 3. Під час процесу моделювання дотримувались таких основних принципів:

- керівник GDG та провідний клініцист радилися під час побудови та інтерпретації моделі;
- модель базувалася на найкращих доказах, одержаних із систематичного огляду;
- припущення моделі були визначені повністю та прозоро;
- результати піддавали повному аналізу чутливості та обговорених обмежень;
- підраховували витрати відносно перспектив медичного обслуговування.

### **Прийняття рекомендацій**

Для кожного клінічного питання групою GDG було пред'явлено резюме клінічних доказів, і, там, де доречно, економічні докази, одержані з розглянутих та проаналізованих досліджень. На основі цієї інформації GDG була спроможна створити рекомендації настанови. Зв'язок між доказом та точкою зору групи GDG для кожної підготовленої рекомендації детально розглянуто у відповідній кваліфікаційній заяві, яка її супроводжує.

### **Обґрунтування твердження**

Оскільки на сьогодні клінічна настанова форматується, має місце певна обмеженість щодо надання пояснень, як та чому GDG зробила специфічну рекомендацію з доказів клінічної та економічної ефективності. Для того, щоб зробити цей процес більш прозорим читачу, NCC-C відчула потребу в точному, легко зрозумілому та послідовному способі висловлення причин для створення кожної рекомендації.

Шлях, який ми для цього обрали - це письмова «кваліфікаційна заява», яка супроводжує кожну рекомендацію та зазвичай буде охоплювати:

- силу доказів щодо переваг та шкоди розглядаємого втручання;
- ступінь погодженості в межах GDG;
- витрати та економічну ефективність (формально обраховані клініко-економічною командою).

Там, де доказ був слабким або недостатнім, GDG схвалила заключні рекомендації через неформальну згоду. Невдовзі до консультативного етапу групою GDG були відібрані одинадцять ключових пріоритетів та дві ключові дослідницькі рекомендації для виконання. Крім того, були узгоджені алгоритми для пацієнтів (див. стор. xxvii-xxxiv для алгоритмів). Для уникнення хибного уявлення, що рекомендації з високою категорією мають більш високий пріоритет для виконання, NICE більше не призначає рекомендаціям категорій.

## **Консультації та валідація настанови**

Проект настанови був підготовлений штатом NCC-C в партнерстві з керівником GDG та провідним клініцистом. Потім проект був обговорений та узгоджений з GDG, а надалі відправлений NICE для консультації з зацікавленими сторонами.

Зареєстровані зацікавлені партнери (див. Додаток 8) мали можливість прокоментувати проект настанови, і він був відправлений на вебсайт NICE в період між 31 червня та 23 вересня 2007 року. Групи GRP також розглянули настанову та пересвідчилися у залученні зацікавлених сторін в консультаційну роботу.

По завершенні етапу консультацій GDG завершила рекомендації, і NCC-C представив заключний документ. Потім він був поданий NICE для схвалення та публікації на їх вебсайті. Інші версії настанови (див. нижче) були також обговорені та схвалені GDG та опубліковані в той же самий час.

## **Інші версії настанови**

Повна версія настанови є доступною для безкоштовного завантаження на вебсайті NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) та вебсайті NCC-C ([www.wales.nhs.uk/nccc](http://www.wales.nhs.uk/nccc)).

NICE також представляє три версії настанови щодо раку передміхурової залози, які є доступними на вебсайті NICE:

- Настанова NICE, яка є найстислішою версією цієї настанови, вміщує ключові пріоритети, ключові рекомендації щодо проведення досліджень та всі інші рекомендації.

- Стислі рекомендації (QRG), які резюмують головні рекомендації, представлені в настанові NICE. Вони є доступними на твердій копії через NHS телефонну лінію (0870 1555 455)

- Тлумачення настанови NICE (UNG), яке інтерпретує настанова, без використання спеціальної термінології. Цей документ, створено, головним чином, для пацієнтів з раком передміхурової залози, але може бути також корисним для членів їх родини, прихильників або тих, хто доглядає за пацієнтами з раком передміхурової залози. Він є доступним на твердій копії через NHS телефонну лінію (0870 1555 455).

## **Оновлення настанови**

Літературні пошуки відносно всіх клінічних питань були повторно проведені GDG в кінці процесу створення настанови, що дало змогу розглянути всі відповідні роботи, опубліковані до 1-го червня 2007 р. При подальших поновленнях в настанові будуть розглядатися дані, одержані після цієї дати.

Через два роки після видання настанови, NICE надасть повноваження Національному центру координації спільної діяльності визначити, чи змінилася доказова база настільки, щоб змінити рекомендації в настанові та гарантувати

швидке поновлення. В іншому випадку настанова буде поновлюватися приблизно через 4 роки після публікації.

### **Фінансування**

NICE уповноважило Національний центр спільної діяльності щодо онкологічних захворювань на створення цієї настанови.

### **Правове застереження**

GDG сподівається, що медичні працівники будуть використовувати клінічну доцільність, знання та компетентність, вирішуючи, наскільки ці рекомендації є адекватними для їх впровадження. Рекомендації, процитовані в цій настанові, є керівним принципом і, можуть бути недоречними для використання в будь-яких ситуаціях. Рішення прислухатися до будь-якої рекомендації, процитованої тут, повинно бути прийнято практикуючим лікарем з точки зору пацієнта, його стану, побажань та клінічної експертизи.

NCC-C не несе відповідальності за збитки, які можуть виникнути при використанні або невикористанні цієї настанови та літератури, яка використовувалась для її підтримки.

### **Бібліографія**

National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

## **NICE 58: Ключові рекомендації**

1. Медичні працівники повинні адекватно повідомляти пацієнтів з раком передміхурової залози та їх партнерів або опікунів щодо впливів раку передміхурової залози та варіантів лікування на їх статеві функції, фізичні прояви, утримання та інші аспекти маскулінізації. Медичні працівники повинні підтримувати пацієнтів та їх партнерів або опікунів в прийнятті рішення щодо варіанту лікування, приймаючи до уваги його вплив як на якість життя, так і виживання.

2. Для надання пацієнтам допомоги в прийнятті рішення щодо проведення біопсії передміхурової залози, медичні працівники повинні обговорювати з ними дані щодо рівня специфічного антигену передміхурової залози (PSA), пальцевого ректального дослідження (DRE) (включаючи оцінку розміру передміхурової залози) та супутніх патологій разом з факторами ризику (включаючи вік та приналежність до темношкірих африканських етнічних груп або етнічних груп карибського басейну) та будь-яких наслідків попереднього негативного результату біопсії передміхурової залози в анамнезі. Лише серологічний рівень PSA не повинен автоматично розглядатися, як привід для проведення біопсії передміхурової залози.

3. Пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози групи низького ризику, для яких радикальне лікування вважають за доцільне, необхідно спочатку запропонувати активне спостереження.

4. Пацієнти з локалізованим раком передміхурової залози, які зазнавали впливу радикальної зовнішньої променевої терапії<sup>1</sup>, повинні одержувати мінімальну дозу 74 Гр на простату та не більше 2 Гр на фракцію.

5. Медичні працівники повинні гарантувати, що пацієнти та їх партнери матимуть із самого початку та в подальшому доступ до відповідного спеціаліста з еректильних дисфункцій.

6. Медичні працівники повинні гарантувати, що пацієнти, яких непокоять симптоми, пов'язані з сечостатевою системою, після лікування матимуть доступ до послуг відповідного спеціаліста відносно дослідження, діагнозу та консервативного лікування. Це може включати всебічні стратегії, разом з реабілітацією м'язів тазового дна, реабілітацією сечового міхура та медикаментозним лікуванням.

7. Медичні працівники повинні відправляти пацієнтів з проблемою нетримання сечі при напрузі до хірурга для розгляду питання щодо встановлення штучного сфінктера.

8. Наявність лише одного біохімічного рецидиву (підвищення рівня PSA) не обов'язково повинно призводити до негайних змін в лікуванні.

9. Пацієнтам з раком передміхурової залози, у яких був виявлений біохімічний рецидив, проведення гормональної терапії зазвичай не рекомендується, якщо вони мають:

- симптоматичну локальну прогресію захворювання, або
  - будь-які доведені метастази, або
  - час подвоєння рівня PSA <3 місяців.
-

10. У випадку коли у пацієнтів з раком передміхурової залози виявляють біохімічно підтвержене гормонально-резистентне захворювання, їх варіанти лікування повинні обговорюватися мультидисциплінарною командою урологів з метою пошуку онколога та/або спеціаліста, який розглядає відповідне паліативне лікування.

11. Медичні працівники повинні гарантувати, що паліативне лікування є доступним за будь-якої необхідності, а не тільки наприкінці життя. Воно не повинно обмежуватися тільки хоспісами.

---

<sup>1</sup>В деяких випадках це можна також застосовувати для пацієнтів з локально-прогресуючим раком передміхурової залози.

## **NICE 58: Ключові наукові рекомендації**

1. На сьогодні є нагальна потреба в подальших дослідженнях щодо ідентифікації прогностичних факторів, за допомогою яких можна ефективно відрізнити пацієнтів, які можуть померти хворіючи на рак передміхурової залози від тих, хто може померти від раку передміхурової залози.

Найбільша невизначеність в лікуванні раку передміхурової залози лежить навколо проблеми ідентифікації клінічного значення раку передміхурової залози та вибору радикального лікування, і в яких параметрах вони адекватні.

Найчастіше рак передміхурової залози визначають у безсимптомних пацієнтів, тому дуже важливо знати, які з цих пацієнтів, ймовірно, отримують користь від інвазивного методу лікування.

2. Є потреба в дослідженнях клінічної та економічної ефективності методів лікування, направлених на усунення захворювання у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, прогресією та рецидивом локалізованого захворювання. Ці дослідження повинні включати сувору експертизу вартості таких процедур, як брахітерапія (у разі тільки локалізованого захворювання), кріотерапія та фокусований ультразвук високої інтенсивності, а також комбінації хірургічного втручання і променевої терапії разом з гормональною терапією та хіміотерапією. Кінцеві результати повинні включати дані щодо виживання, локальних рецидивів, токсичності та якості життя.

На сьогодні є доступним широкий діапазон радикальних методів терапії, направлених на лікування захворювання. Хоча є доступними результати довгострокових завершених досліджень для деяких радикальних методів лікування локалізованого раку передміхурової залози, не проведено будь-яких рандомізованих випробувань щодо їх порівняння. Існують деякі дані щодо підтримки їх використання у разі локально-прогресуючого захворювання або рецидиву локалізованого захворювання.

## **NICE 58: Розділ 1. Епідеміологічні відомості**

У даний час рак передміхурової залози (РПЗ) - одна з найважливіших медичних проблем, що стоять перед популяцією чоловіків. РПЗ - найбільш поширена солідна пухлина в Європі, з показником захворюваності 214 випадків на 1000 чоловіків, який перевершує показник захворюваності на рак легені і колоректальний рак [1]. Крім того, в даний час РПЗ займає друге місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень у чоловіків [2]. Більш того, з 1985 р. в більшості країн було зафіксовано незначне зростання чисельності смертельних результатів від РПЗ, навіть у країнах або регіонах, де РПЗ нечасто зустрічається [3].

РПЗ виявляється частіше у людей похилого віку, що викликає велике занепокоєння щодо здоров'я населення розвинених країн з їх великою популяцією літніх чоловіків. Так, у розвинених країнах РПЗ становить близько 15% від усіх пухлинних захворювань у чоловіків в порівннні з 4% РПЗ в країнах, що розвиваються [4]. Особливої уваги заслуговують великі відмінності в поширеності захворюваності РПЗ в різних регіонах. Наприклад, у Швеції, з найбільшими показниками тривалості життя і відносно скромними показниками смертності від захворювань, пов'язаних з курінням, РПЗ є самим поширеним злоякісним утворенням у чоловіків, що склав 37% серед всіх нових випадків раку в 2004 р. [5].

За даними Національного інституту раку, в Україні показник захворюваності серед чоловіків у 2008 році становив 31,5 на 100 тис. населення, а у 2012 році – 35,8 на 100 тис. чоловічого населення. З числа тих, які захворіли вперше у 2012 році I – II стадію мали 43,9 %, III – 24,7 %, IV – 18,1 % хворих. Слід відмітити, що рівень виявлення хворих на пухлину простати при профілактичних оглядах низький і становить 25,7 %. Як результат, 50-70% хворих звертаються за медичною допомогою з приводу розвитку ускладнень, обумовлених РПЗ.

Показник смертності серед чоловіків в Україні у 2008 році становив 15,0 на 100 тис. населення, а у 2012 році – 16,84 на 100 тис. населення. Померли до року в 2012 році з числа вперше захворівших – 18,7 % хворих.

### ***2.1. Література***

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16 (3) :481-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718248>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 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; 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; 37 (Suppl8): S4-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602373>

5. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm, 2005.

## **Розділ 2: Зв'язок та підтримка**

Рекомендації щодо зв'язку та підтримки пацієнтів, які представлені у двох документах від NICE щодо лікування раку «Improving outcomes in urological cancers» (2002) та «Improving supportive and palliative care for adults with cancer» (2004), повинні супроводжувати пацієнта протягом всього терміну лікування.

Пацієнтам з раком передміхурової залози необхідно запропонувати індивідуалізовану інформацію, яка відповідає їх власним потребам. Ця інформація повинна бути надана медичними працівниками (наприклад, консультантом або медсестрою) та може бути підтримана письмовими та візуальними засобами (наприклад, набором слайдів або DVD).

Пацієнтам з раком передміхурової залози необхідно запропонувати консультацію відносно того, яким чином можна одержати доступ до інформації та підтримку на вебсайтах (наприклад, одна з мереж у Великобританії - [www.prostate-link.org.uk](http://www.prostate-link.org.uk)), в місцевих та національних інформаційних службах та в групах підтримки онкологічних хворих.

Перш ніж обрати або рекомендувати інформаційні ресурси хворим на рак передміхурової залози, медичні працівники повинні перевірити, що їх зміст є чітким, надійним та сучасним.

Для знаходження інформаційних ресурсів вищої якості медичні працівники повинні мати зворотній зв'язок з пацієнтами, хворими на рак передміхурової залози, та їх опікунами.

Медичні працівники, які дбають про хворих на рак передміхурової залози, повинні з'ясувати межі, в які пацієнт бажає бути включеним при прийнятті рішення та гарантувати, що у нього є достатньо інформації, щоб зробити саме так.

Усім мультидисциплінарним командам онкоурологів (MDTs) рекомендується використовувати валідовані, сучасні засоби допомоги в прийнятті рішення. Вони повинні бути запропоновані спеціалізованими медичними працівниками пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози при прийнятті рішення щодо варіанту лікування<sup>1</sup>.

Медичні працівники повинні обговорювати всі умови відповідного лікування, які рекомендуються у цьому посібнику хворим на рак передміхурової залози та їх партнерам або опікунам, незалежно від того, чи доступні вони в центрах лікування на місцях, чи ні.

Медичні працівники повинні гарантувати, що працюють механізми, які дозволяють пацієнтам з раком передміхурової залози та їх головним доглядачам одержувати доступ до послуг спеціаліста протягом всього терміну їх захворювання.

Медичні працівники повинні адекватно повідомляти пацієнтам з раком передміхурової залози та їх партнерам або опікунам інформацію щодо впливів раку передміхурової залози та варіантів лікування на їх статеві функції, фізичні прояви, нетримання сечі та інші аспекти пов'язані з потенцією. Медичні працівники повинні підтримувати пацієнтів та їх партнерів або опікунів в прийнятті рішення щодо лікування, приймаючи до уваги впливи як на якість життя, так і на виживання.

Медичні працівники повинні запропонувати пацієнтам з раком передміхурової залози та їх партнерам або опікунам можливість обговорювати з досвідченими медичними працівниками психосексуальні проблеми та їх лікування на будь-якій стадії захворювання.

---

<sup>1</sup> Допомога в прийнятті рішення пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози розробляється у Великобританії керівною групою щодо прийняття обґрунтованого рішення в урології (публікація очікувалась в 2008 р.).

### **Розділ 3: Діагноз та визначення стадійності раку передміхурової залози**

#### **Біопсія**

Щоб допомогти пацієнтам прийняти рішення відносно біопсії передміхурової залози, медичні працівники повинні обговорити з ними дані щодо рівня специфічного антигену передміхурової залози (PSA), пальцевого ректального обстеження (DRE) (включаючи оцінку розміру передміхурової залози) та супутніх патологій разом з факторами ризику (включаючи вік та приналежність до темношкірих африканських етнічних груп та етнічних груп карибського басейну) та попереднього негативного результату біопсії передміхурової залози в анамнезі. Лише рівень PSA в сироватці не повинен автоматично розглядатися як привід для проведення біопсії передміхурової залози.

Пацієнтам та їх партнерам або опікунам необхідно надавати інформаційну підтримку та адекватний термін часу для прийняття рішення щодо проведення біопсії передміхурової залози. Інформація повинна містити пояснення ризиків (включаючи підвищений шанс жити з діагнозом клінічно незначущого раку передміхурової залози) та переваг біопсії передміхурової залози.

У випадку, коли клінічна підозра на рак передміхурової залози підвищується внаслідок високого значення PSA та наявності метастазів у кістках (ідентифікованих позитивним скануванням кісток за допомогою ізотопного методу або при наявності склеротичних метастазів на звичайних рентгенограмах), не потрібно проводити біопсію передміхурової залози для гістологічного підтвердження, за виключенням випадку, коли вона є частиною клінічного випробування.

Медичні працівники повинні виконувати біопсію передміхурової залози згідно процедури, рекомендованої в посібнику «Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate» (PCRMP 2006)<sup>2</sup>.

Результати всіх біопсій передміхурової залози повинні бути розглянуті MDT урологів-онкологів. У разі негативних результатів біопсії проведення повторної біопсії у пацієнтів повинно розглядатися MDT, враховуючи усі характерні ризики, включаючи очікуваний термін життя, PSA, DRE та об'єм передміхурової залози.

Після роз'яснення ризиків та переваг пацієнти повинні вирішити чи проводити повторну біопсію після негативного результату, чи ні.

#### Візуалізація.

**Таблиця А** Розподіл ризиків для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози.

	PSA	бал за шкалою Глісона		клінічна стадія	
<b>Група низького ризику</b>	<10 нг/мл	та	≤ 6	та	T1-T2a
<b>Група середнього ризику</b>	10-20 нг/мл	або	7	або	T2b-T2c
<b>Група високого ризику</b>	>20 нг/мл	або	8-10	або	T3-T4 <sup>3</sup>

Медичні працівники повинні визначити попередній план лікування (радикальний або нерадикальний) раніше, ніж будуть прийняті рішення відносно сканування.

Зазвичай пацієнтам, яким не призначено будь-якого радикального лікування, сканування не рекомендується.

Пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози, які належать до груп з низьким або середнім ризиком (див. Табл. А), не рекомендується комп'ютерна томографія (СТ) тазової області. Пацієнтам з локалізованим або локально-прогресуючим раком передміхурової залози, які належать до груп з високим ризиком (див. Табл. А), та яких розглядають як претендентів на радикальне лікування, необхідно проводити сканування тазової області або сканування за допомогою магнітного резонансу (MRI), або СТ у разі, якщо є протипоказання для MRI.

Пацієнтам з раком передміхурової залози проведення магнітно-резонансної спектроскопії не рекомендується, за винятком клінічного випробування.

Зазвичай пацієнтам з низьким ризиком локалізованого раку передміхурової залози сканування кісток за допомогою ізотопного методу не рекомендується.

<sup>2</sup> Програма щодо дослідження ризиків відносно раку передміхурової залози (2006) «Undertaking a trans-rectal ultrasound guided biopsy of the prostate»

ISBN 9781844630417. Доступний на сайті [www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/pcrmp01.pdf](http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/pcrmp01.pdf)

<sup>3</sup> Клінічні стадії T3-T4 означають локально-прогресуюче захворювання.

Пацієнтам, у яких не має будь-яких симптомів та які мають високий ризик розвитку кісткових ускладнень, сканування кісток за допомогою ізотопного методу повинно проводитися у випадку, коли гормональна терапія відтермінується при обережному очікуванні.

У традиційній клінічній практиці не рекомендується сканування передміхурової залози за допомогою позитронно-емісійної томографії.

### **Номограми**

Номограми можуть використовуватися медичними працівниками в партнерстві з пацієнтами, хворими на рак передміхурової залози для:

- допомоги в прийнятті рішення;
- допомоги в прогнозуванні результатів біопсії;
- допомоги в прогнозуванні патологічної стадії;
- допомоги в прогнозуванні ризиків невдачі лікування.

У разі використання номограм медичні працівники повинні чітко пояснити надійність, обґрунтованість та обмеження прогнозу.

## **Розділ 4: Локалізований рак передміхурової залози Обережне очікування та активне спостереження**

Усім пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози, яким нещодавно поставили діагноз, MDTs урологів-онкологів повинні визначити категорію ризику (див. Табл. А).

Пацієнти з локалізованим раком передміхурової залози, які обрали режим обережного очікування, та у яких є доказ значної прогресії захворювання (тобто, стрімке підвищення рівня PSA або біль у кістках), повинні бути розглянуті представником MDT урологів-онкологів.

Пацієнтам з низьким ризиком локалізованого раку передміхурової залози (див. Табл. А), яких вважають придатними для радикального лікування, спочатку повинні запропонувати активне спостереження.

Активне спостереження є особливо прийнятним для підгрупи пацієнтів з низьким ризиком локалізованого раку передміхурової залози, з клінічною стадією T1c, балом по шкалі Глісона 3+3, рівнем PSA <0.15 нг/мл та які мають рак менше ніж в 50% біопсійних зразків від їх загальної кількості <10 мм будь-якого зразка.

З пацієнтами із середнім ризиком локалізованого раку передміхурової залози необхідно обговорювати активне спостереження у якості варіанту лікування (див. Табл. А).

Активне спостереження не рекомендується пацієнтам з високим ризиком локалізованого раку передміхурової залози.

Для зменшення помилки вибіркового обстеження, пов'язаної з біопсією передміхурової залози, у пацієнтів, які є кандидатами на активне спостереження, необхідно одержати, принаймні, 10 біопсійних зразків

Активне спостереження повинно включати, принаймні, одну повторну біопсію та може бути виконано у відповідності до [bookmark4](#) протоколу ProSTART<sup>4</sup>.

Пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози, які обрали режим активного спостереження, але у яких є докази прогресії захворювання (тобто, підвищення рівня PSA або несприятливі результати біопсії), необхідно запропонувати радикальне лікування.

Рішення продовжити режим активного спостереження до радикального лікування повинно бути прийнято особою у світлі її персональних переваг, супутніх патологій та очікуваного терміну життя.

---

<sup>4</sup>Фаза III рандомізованого дослідження переваг активного спостереження над радикальним лікуванням хворих на рак передміхурової залози зі сприятливим прогнозом. Доступ на сайті [www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CTG-PR11](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CTG-PR11)

### **Радикальне лікування**

Медичні працівники повинні запропонувати радикальну простатектомію, або радикальну променеву терапію (конформальну) пацієнтам із середнім ризиком локалізованого раку передміхурової залози.

Медичні працівники повинні запропонувати радикальну простатектомію або радикальну променеву терапію (конформальну) пацієнтам з високим ризиком локалізованого раку передміхурової залози, які мають реалістичну перспективу довготривалого контролю захворювання (див. рекомендації у Розділі 6).

Пацієнтам з високим ризиком локалізованого раку передміхурової залози брахітерапія не рекомендується.

Клінічні онкологи повинні використовувати конформальну променеву терапію для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози<sup>5</sup>, які отримували радикальну зовнішню променеву терапію.

Пацієнти з локалізованим раком передміхурової залози, які зазнають впливу радикальної зовнішньої променевої терапії<sup>6</sup>, повинні одержувати мінімальну дозу 74 Гр на простату і не більше 2 Гр за фракцію.

Пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози, які одержують радикальну променеву терапію та мають бал по шкалі Глісона  $\geq 8$ , принаймні, протягом 2 років рекомендується ад'ювантна гормональна терапія.

Пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози не рекомендуються фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU) та кріотерапія<sup>7</sup>, за винятком клінічних випробувань з метою порівняльного дослідження їх використання з традиційним втручанням.

### **Лікування побічних ефектів терапії**

Враховуючи діапазон методик лікування та їх серйозні побічні ефекти, у пацієнтів з раком передміхурової залози, які є кандидатами на радикальне лікування, повинна бути можливість обговорювати їх вибір лікування з хірургом-онкологом та клінічним онкологом.

Пацієнти, які мають симптоми, схожі на симптоми ентеропатії, викликані опроміненням, повинні пройти повне обстеження (включаючи ректороманоскопію), щоб виключити запалення кишківника або розвиток злякисного новоутворення товстої кишки та встановити природу радіаційного пошкодження. З великою обережністю необхідно проводити біопсію передньої стінки прямої кишки після брахітерапії через ризик фістуляції.

Пацієнтам з раком передміхурової залози, які приймали радикальну променеву терапію, необхідно запропонувати проходити ректороманоскопію кожні 5 років.

Пацієнти з проктопатією, викликану опроміненням, не повинні використовувати для лікування стероїдні клізми.

Інформація щодо природи та лікування пошкоджень шлунково-кишкового тракту, викликаного опроміненням, повинна бути включена в навчальні програми для онкологів та гастроентерологів.

Пацієнти та їх партнери ще до початку лікування повинні бути попереджені, що терапія при раку передміхурової залози може призвести до змін у статевому житті та навіть втрати статевих функцій.

Пацієнти та їх партнери повинні бути попереджені про можливу втрату еякуляції та репродуктивних функцій, пов'язану з лікуванням раку передміхурової залози. В таких випадках необхідно запропонувати збереження сперми.

Медичні працівники повинні гарантувати, що пацієнти та їх партнери мають і матимуть доступ до відповідного спеціаліста з еректильних дисфункцій.

Пацієнтам з раком передміхурової залози, які страждають від втрати еректильної функції, необхідно запропонувати інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDE5) для підвищення шансів спонтанних ерекцій.

У разі, якщо інгібітори PDE5 не в змозі відновити еректильну функцію або мають протипоказання, пацієнтам у якості альтернативи необхідно запропонувати вакуумні пристрої, інтрауретральні вставки, ін'єкції у статевий орган, або протез.

---

<sup>5</sup>Це може також відноситись до деяких пацієнтів з локально-прогресуючим раком передміхурової залози.

<sup>6</sup>Це може також відноситись до деяких пацієнтів з локально-прогресуючим раком передміхурової залози.

<sup>7</sup>В посібнику NICE щодо оперативних процедур 130, 230 та 259 було оцінено безпеку та ефективність кріотерапії та фокусованого ультразвуку високої інтенсивності для лікування раку передміхурової залози. Клінічні рекомендації NICE дають уявлення щодо адекватного лікування та догляду осіб з певними захворюваннями та умовами у межах NHS. В цьому посібнику такі втручання не рекомендуються, оскільки даних щодо їх позитивного впливу на якість та тривалість життя недостатньо.

Пацієнтам, яких непокоять симптоми, пов'язані з сечостатевою системою, перед лікуванням необхідно запропонувати урологічні обстеження.

Пацієнти, які проходять лікування від раку передміхурової залози, повинні бути попереджені про вірогідні впливи лікування на їх сечостатеві функції.

Медичні працівники повинні гарантувати, що у пацієнтів, яких непокоять симптоми, пов'язані із сечостатевою системою, після лікування матимуть доступ до відповідного спеціаліста щодо дослідження, діагнозу та консервативного лікування. Це може включати всебічні стратегії, включно з реабілітацією м'язів тазового дна, сечового міхура та медикаментозним лікуванням.

Медичні працівники повинні скеровувати пацієнтів з проблемою нетримання сечі при напруженні до хірурга для розгляду питання щодо встановлення штучного сфінктера.

Для лікування нетримання сечі при напруженні не рекомендуються ін'єкції наповнювачів в дистальний сечовий сфінктер.

### **Диспансерне спостереження**

Медичні працівники повинні обговорювати цілі, тривалість та частоту лікування, місцезнаходження пункту диспансеризації з кожним пацієнтом, хворим на локалізований рак передміхурової залози<sup>8</sup>, та, у разі його бажання, з його партнером або опікунами. Пацієнтів з раком передміхурової залози необхідно чітко інформувати щодо потенціальних довгострокових побічних ефектів та коли і яким чином повідомляти про них. залози, які обрали режим обережного очікування без наміру лікування, зазвичай повинні спостерігатися в закладах первинної медичної допомоги у відповідності до протоколів, узгоджених з місцевою MDT урологів-онкологів та відповідною первинною службою (-ами) допомоги. Рівень PSA у таких пацієнтів необхідно вимірювати, принаймні, щорічно.

Рівні PSA для всіх пацієнтів з раком передміхурової залози, які проходять радикальне лікування, повинні перевірятися в перші 6 тижнів після лікування, принаймні, кожні 6 місяців протягом перших 2 років, а на далі, принаймні, щорічно.

Зазвичай пацієнтам з раком передміхурової залози, у яких рівень PSA залишається на базовому рівні, DRE не рекомендується.

Принаймні, по закінченні 2 років після лікування пацієнтам зі стійким рівнем PSA та у яких не було відмічено будь-яких значних ускладнень після лікування, необхідно запропонувати віддалене спостереження поза межами лікарні (наприклад, в закладах первинної допомоги) за допомогою телефону або надійних електронних комунікацій. Виняток складає той випадок, коли вони приймають участь в клінічному випробуванні, яке потребує більш офіційного клінічного спостереження. Таким пацієнтам необхідно запропонувати прямий доступ до MDT урологів-онкологів.

### **Розділ 5: Медичне обслуговування рецидиву після радикального лікування**

Після радикального лікування необхідно визначати серійні рівні PSA, використовуючи однакову методику для кількісного аналізу. Пацієнтам з раком передміхурової залози, яким проводили радикальну простатектомію, біопсію передміхурового шару виконувати не потрібно. Біопсію передміхурової залози після променевої терапії необхідно проводити лише пацієнтам з раком передміхурової залози, яких розглядають для локальної зберігаючої терапії у випадку клінічного випробування.

Для пацієнтів з доказом біохімічного рецидиву після радикального лікування та для тих, хто є претендентами на радикальну зберігаючу терапію:

- Пацієнтам з раком передміхурової залози традиційне сканування за допомогою ЯМР до променевої зберігаючої терапії виконувати не потрібно.
- У випадку, коли симптоми або тенденції рівня PSA вказують на можливу наявність метастазів, необхідно провести сканування кісток за допомогою ізотопного методу.

Лише біохімічний рецидив (підвищення рівня PSA) не повинен обов'язково викликати негайні зміни в лікуванні.



<sup>8</sup>Це може також відноситись до деяких пацієнтів з локально-прогресуючим раком передміхурової залози.

Біохімічний рецидив повинен обумовлювати проведення оцінки часу подвоєння рівня PSA, яка базується мінімум на 3-х вимірах, принаймні, протягом 6-місячного періоду.

Пацієнтам з біохімічним рецидивом після радикальної простатектомії, без наявних метастазів, необхідно завчасно запропонувати радикальну променеву терапію передміхурового шару.

Пацієнти з біохімічним рецидивом повинні розглядатися, як претенденти для введення у клінічні випробування<sup>9</sup>.

Зазвичай пацієнтам з раком передміхурової залози, які мають біохімічний рецидив, гормональна терапія не рекомендується, за винятком наявності:

- симптоматичної локальної прогресії захворювання, або
- будь-яких доказів наявності метастазів, або
- часу подвоєння рівня PSA <3 місяців.

## **Розділ 6: Прогресія локалізованого раку передміхурової залози**

### **Системне лікування**

Пацієнтам, які одержують радикальну променеву терапію для лікування локально-прогресуючого раку передміхурової залози, протягом 3 - 6 місяців рекомендується неoad'ювантна терапія в комбінації з агоністом релізинг-фактору лютеїнізуючого гормону (LHRHa).

Ад'ювантна гормональна терапія на додаток до радикальної простатектомії не рекомендується навіть пацієнтам з ускладненим захворюванням, за винятком випадку клінічного випробування<sup>10</sup>.

Пацієнтам, які одержують радикальну променеву терапію для лікування локально-прогресуючого раку передміхурової залози, та які мають по шкалі Глісона  $\geq 8$  балів, ад'ювантна гормональна терапія рекомендується мінімум протягом 2 років.

Для профілактики кісткових метастазів у пацієнтів з раком передміхурової залози біфосфонати не використовуються.

### **Променева терапія**

Відносно пацієнтів з прогресією локалізованого раку передміхурової залози, які мають > 15% ризику втягнення тазових лімфатичних вузлів<sup>11</sup>, та які повинні отримати неoad'ювантну гормональну терапію та радикальну променеву терапію, клінічні онкологи повинні розглянути променеву терапію тазової області.

Після радикальної простатектомії невідкладна післяопераційна променева терапія зазвичай не рекомендується навіть пацієнтам з ускладненим захворюванням, за винятком випадку клінічного випробування<sup>12</sup>.

Пацієнтам з прогресією локалізованого раку передміхурової залози HIFU та кріотерапія не рекомендується, за винятком випадку клінічного

випробування, в якому їх використання порівнюють із встановленими втручаннями<sup>13</sup>.

## **Розділ 7: Метастатичний рак передміхурової залози**

### **Гормональна терапія**

Медичні працівники повинні запропонувати двобічну орхіектомію всім пацієнтам з метастатичним раком передміхурової залози у якості альтернативи тривалої терапії LHRHa. Для пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози комбінована блокада андрогену, як лікування першої лінії не рекомендується.

---

<sup>9</sup>Наприклад, RADICALS ([www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp))

<sup>10</sup>Наприклад, RADICALS ([www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp))

<sup>11</sup> Оцінених за допомогою формули: %LN ризик = 2/3 PSA + (10x [бал по шкалі Глісона - б])

<sup>12</sup>Наприклад, RADICALS ([www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp))

<sup>13</sup> В посібнику NICE щодо оперативних процедур 130, 230 та 259 було оцінено безпечність та ефективність кріотерапії та фокусованого ультразвуку високої інтенсивності для лікування раку передміхурової залози. Клінічні рекомендації від NICE дають уяву щодо адекватного лікування та догляду за особами з певними захворюваннями та умовами у межах NHS. В цьому посібнику такі втручання не рекомендуються, оскільки даних щодо їх позитивного впливу на якість та тривалість життя недостатньо.

Для пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози, які готові прийняти шкідливий вплив на загальний термін виживання та гінекомастію з надією зберегти статеві функції, є адекватною антиандрогенна монотерапія з бікалутамідом (150 мг)<sup>14</sup>.

У пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози, які проходять монотерапію бікалутамідом, та які усвідомлено не підтримують статеві функції, медичні працівники повинні розпочати виключення продукції андрогенів та зупинити лікування бікалутамідом.

Пацієнтам з метастатичним раком передміхурової залози може бути запропоновано періодичне виключення продукції андрогенів у разі, якщо їм повідомлять, що відсутні будь-які довгострокові докази його ефективності.

### **Медична допомога при ускладненнях гормональної терапії**

Для лікування надокучливих гарячих приливів крові у якості терапії першої лінії рекомендуються синтетичні прогестерони (які призначають перорально або парентерально). У випадку, коли використовується пероральна терапія, вона повинна бути призначена протягом 2 тижнів, та повторно розпочата при рецидиві симптомів у разі її ефективності.

Пацієнти, які розпочинають довгострокову монотерапію бікалутамідом (> 6 місяців), повинні пройти профілактичну променеву терапію на обидва соски грудної залози протягом першого місяця після лікування. Рекомендується

проведення єдиної фракції на 8 Гр з використанням ортовольтажної або електронної променевої терапії.

У разі, якщо променева терапія була невдалою в попередженні гінекомастії, необхідно розглянути призначення тамоксифену щотижня.

Необхідно інформувати пацієнтів, які розпочали терапію щодо виключення продукції андрогенів, що регулярно виконання відповідного комплексу вправ знижують втомлюваність та поліпшують якість життя.

***Коментар робочої групи:** «Тамоксифен», призначається згідно інструкції для медичного застосування*

### **Гормоно-рефрактерний рак передміхурової залози**

У разі, коли пацієнти з раком передміхурової залози мають біохімічний доказ розвитку гормоно-рефрактерного захворювання, їх вибір лікування повинен обговорюватися з MDT урологів-онкологів з метою пошуку онколога та/або спеціаліста, який розглядає адекватне паліативне лікування.

Пацієнтам з гормоно-рефрактерним метастатичним раком передміхурової залози доцетаксел рекомендується, згідно його ліцензованих показань, у якості варіанту лікування тільки у випадку, якщо їх статус по Карновському складає 60% або більше<sup>15</sup>.

Лікування доцетакселом рекомендується зупинити:

- по завершенні запланованого лікування до 10 циклів, або
- якщо виникають тяжкі побічні ефекти, або
- за наявності прогресії захворювання, підтвердженої клінічними або лабораторними даними, або даними сканування<sup>15</sup>.

У випадку, коли захворювання рецидивує після завершення запланованого курсу хіміотерапії, повторні цикли лікування доцетакселом не рекомендуються<sup>15</sup>.

Пацієнтам з гормоно-рефрактерним раком передміхурової залози після виключення продукції андрогенів та антиандроногенної терапії рекомендується у якості третьої лінії гормонотерапії - кортикостероїди, такі як дексаметазон (0.5 мг) щоденно.

Пацієнтам з гормоно-рефрактерним раком передміхурової залози, які мають обширні метастази в поперековому відділі хребта (наприклад, виявлені при скануванні кісток), необхідно проводити спінальний MRI у випадку, коли вони мають будь-які симптоми, пов'язані з цією областю.

Зазвичай використання спінального MRI для усіх пацієнтів з гормоно-рефрактерним раком передміхурової залози та наявністю метастазів у кістках не рекомендується.

---

<sup>14</sup> Під час публікації (лютий 2008 р.) бікалутамід не мав торгової ліцензії на таке призначення у Великобританії. Інформована згода повинна бути одержана та зареєстрована.

<sup>15</sup>Ці рекомендації були запозичені з роботи “Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer” (NICE technology appraisal guidance 101).

Пацієнтам з гормоно-рефрактерним раком передміхурової залози використання бісфосфонатів для попередження або зменшення ускладнень від метастазів у кістках не рекомендується.

Пацієнтам з гормоно- рефрактерним раком передміхурової залози для полегшення больових симптомів можна призначати бісфосфонати у разі, коли інші варіанти лікування (включаючи анальгетики та паліативну променеву терапію) зазнали невдачу. Пероральний або внутрішньовенний способи його прийому повинні обиратися з урахуванням комфортності, стійкості та собівартості.

Зазвичай, для пацієнтів з раком передміхурової залози, які одержують терапію спрямовану на виключення продукції андрогенів для попередження остеопорозу, бісфосфонати не використовуються.

Для пацієнтів з гормоно-рефрактерним раком передміхурової залози та болючими метастазами в кістках, в особливості для тих, хто навряд чи одержить міселосупресивну хіміотерапію, необхідно розглянути стронцій -89.

Пацієнтам з обструктивною уропатією, вторинною щодо гормоно-рефрактерного раку передміхурової залози, повинна бути запропонована декомпресія верхніх сечових шляхів підшкірною нефростомією або встановленням подвійного J-стенту.

Вибір невтручання повинен також обговорюватися з пацієнтами при обструктивній уропатії, вторинній щодо гормоно-рефрактерного раку передміхурової залози, та залишається одним з варіантів для деяких з них.

### **Паліативне лікування**

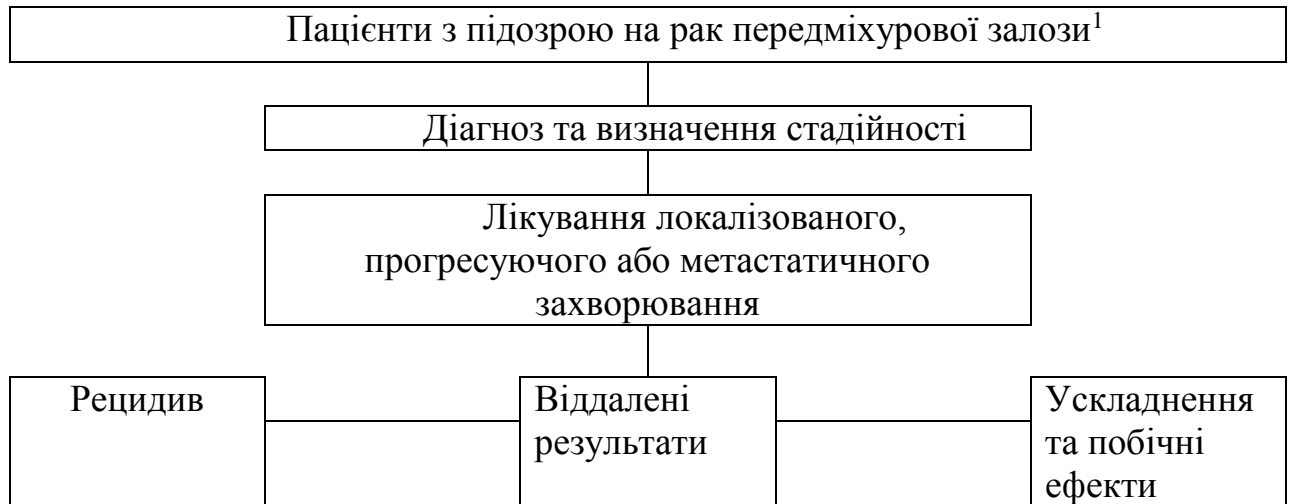
Пацієнтам з метастатичним раком передміхурової залози необхідно запропонувати відповідну інформацію та доступ до уролога та команд з паліативного лікування для можливості звернутися зі своїми потребами. Вони повинні мати можливість обговорювати будь-які значні зміни в статусі їх захворювання або симптоми, які трапляються. Відносно пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози повинно бути забезпечено регулярне дослідження їх потреб<sup>16</sup>.

Паліативне втручання на будь-якій стадії повинно бути об'єднано в скоординований догляд, та будь-які переміщення між оточенням, яке проявляє турботу, повинно бути полегшено настільки, наскільки це можливо.

Медичні працівники повинні обговорювати варіанти паліативного лікування, яким надається особиста перевага, з пацієнтами з метастатичним раком передміхурової залози, їх партнерами та опікунами якомога раніше. Плани щодо лікування /догляду повинні бути визначені відповідним чином, а місце догляду, якому надається перевага, повинно бути ідентифіковано.

Медичні працівники повинні гарантувати, що паліативне лікування є доступним за першої необхідності, а не тільки в кінці життя. Воно повинно бути не лімітоване, та не обмежуватись послугами хоспісу.

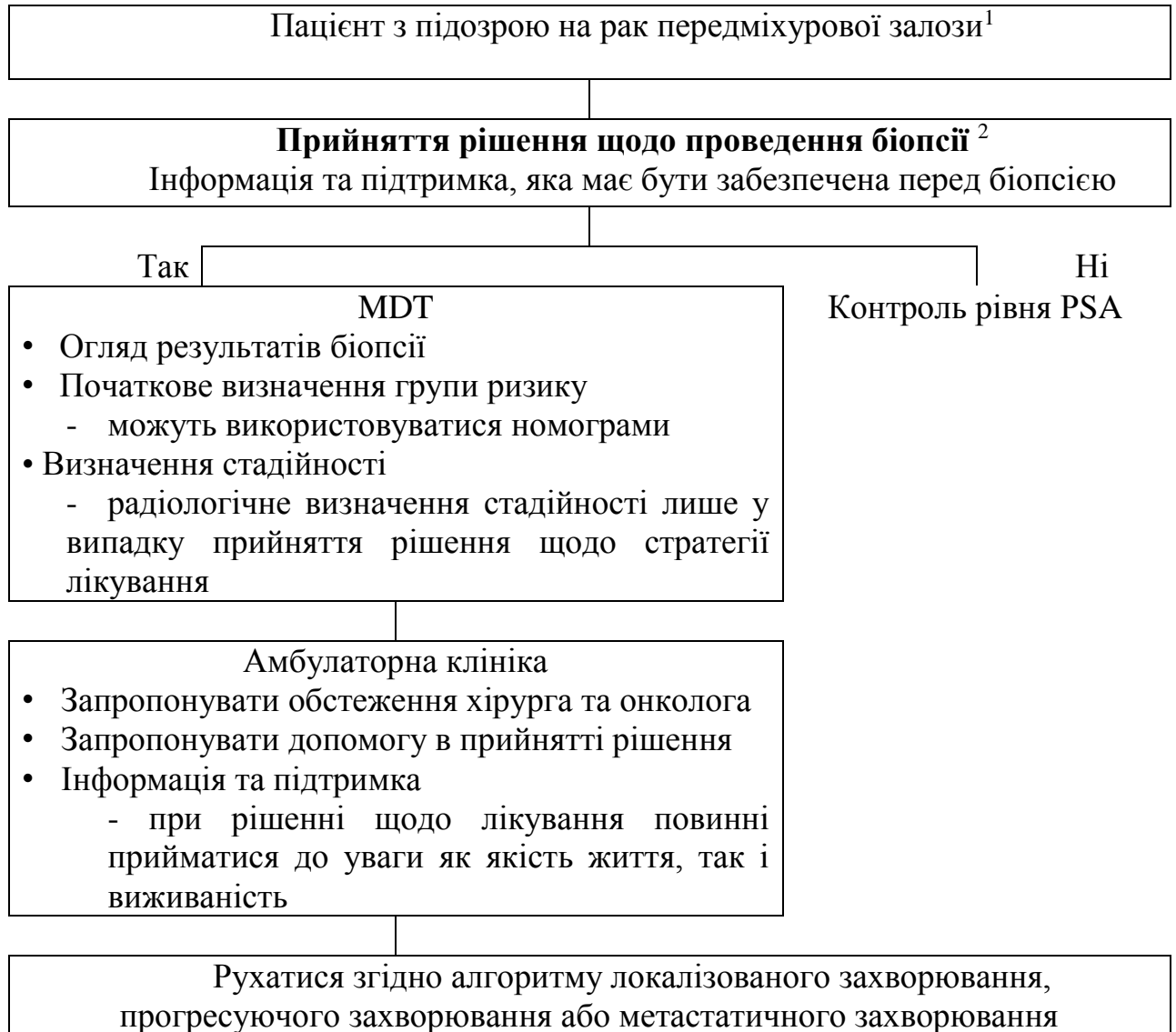
<sup>16</sup>"Improving supportive and palliative care for adults with cancer" NICE cancer service guidance (2004).

**NICE 58: Алгоритми****Можливий перебіг подій при раку передміхурової залози<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Referral guidelines for suspected cancer. NICE clinical guideline (2005)

## Діагноз та визначення стадійності



<sup>1</sup> Referral guidelines for suspected cancer. NICE guideline (2005)

<sup>2</sup> PCRMP Guidance on prostate biopsy

## Локалізоване захворювання

		Пацієнти з низьким ризиком (PSA ≤ 10 нг/мл, та бал по шкалі Глісона ≤ 6 та стадія T1-T2a)	Пацієнти із середнім ризиком (PSA 10-20 нг/мл або бал по шкалі Глісона 7 або стадія <u>T2b-c</u> )	Пацієнти з високим ризиком (PSA ≥ 20 нг/мл або бал по шкалі Глісона ≥ 8 або стадія T3- T4),
<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пацієнтів з групи низького ризику, які є придатними для радикального лікування, повинен бути вибір лікування</li> <li>• Призначати, принаймні, 1 повторну біопсію</li> <li>• У випадку наявності доказів прогресії захворювання пацієнтам повинно бути запропоноване радикальне лікування</li> </ul>	Обережне очікування	◇	◇	◇
	Активне спостереження	V	◇	X
	Брахітерапія	◇	◇	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Використовувати конформальну променеву терапію</li> <li>• Мінімальна доза 74 Гр</li> </ul>	Радикальна простатектомія	◇	V	V
	Радикальна променева терапія	◇	V	V
	Кріотерапія	X*	X*	X*
	HIFU	X*	X*	X*

V	Схема, якій можна віддати перевагу при виборі
◇	Необов'язкова стратегія лікування
X	Не рекомендується
X*	Не рекомендується за винятком клінічних випробувань

## Прогресія локалізованого захворювання





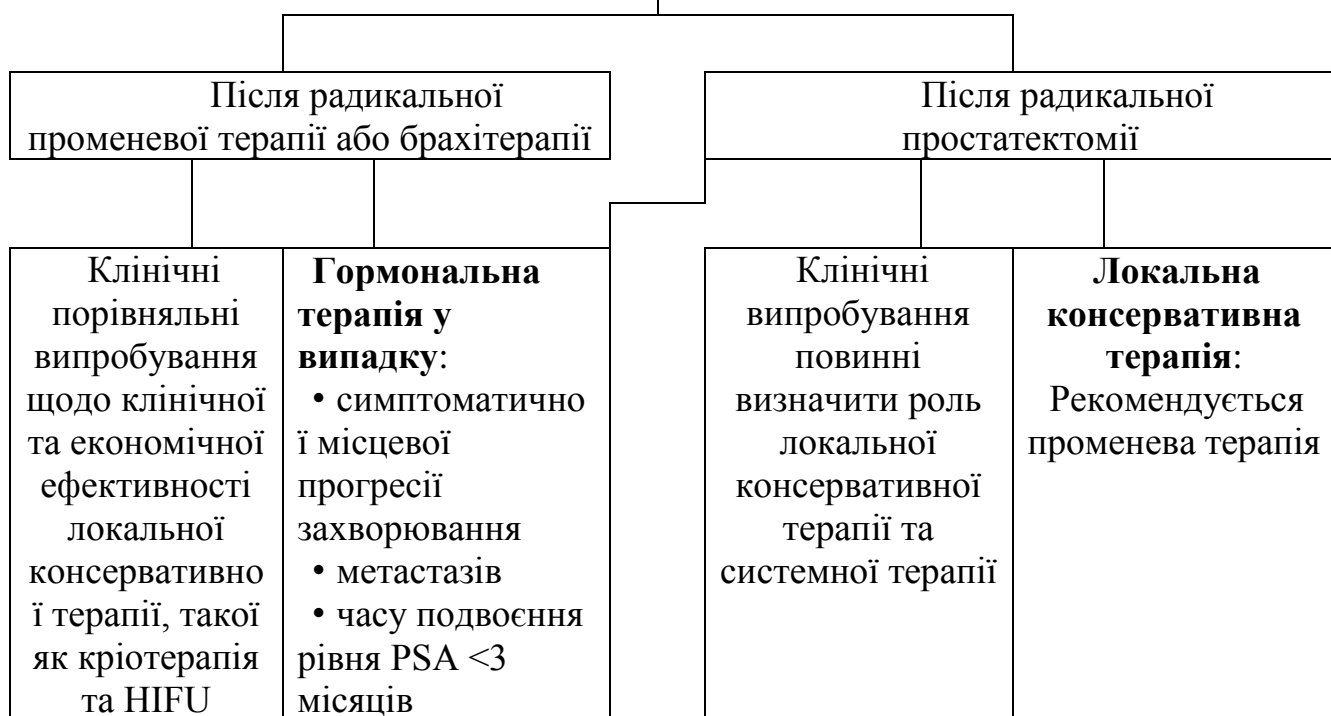
## Віддалені результати та рецидив після радикального лікування

### • Віддалені результати:

- Пацієнти, які знаходяться в режимі обережного очікування, повинні бути забезпечені первинним доглядом у відповідності до узгоджених на місцевому рівні протоколів - рівень PSA необхідно вимірювати, принаймні, щорічно
- Після 2-річного спостереження віддалених результатів пацієнтам зі стійким рівнем PSA та відсутністю будь-яких значних ускладнень після лікування необхідно запропонувати піклування поза межами лікарні (наприклад, телефон, e-mail, первинний догляд)

### Рецидив після радикального лікування :

- Лише наявність біохімічного рецидиву не повинна пов'язуватися з лікуванням
- Сканування кісток ізотопним методом повинно проводитися у випадку, якщо симптоми або тенденції змін рівня PSA вказують на наявність метастазів, або розглядається проведення радикальної зберігаючої терапії



## Метастатичне захворювання

<p align="center"><b>Нещодавно діагностоване захворювання або рецидив</b></p> <p align="center">У випадку високого рівня PSA або позитивного результату при скануванні кісток біопсія не потрібна</p>	
<p align="center"><b>Перша лінія гормональної терапії</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необхідно запропонувати LHRHa або білатеральну орхіектомію</li> <li>• Може бути запропоноване періодичне виключення продукції андрогенів <ul style="list-style-type: none"> <li>• Комбінована блокада андрогенів <u>не рекомендується</u></li> </ul> </li> </ul>	
<p align="center"><b>Гормоно-резистентні захворювання</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти з гормоно-резистентними захворюваннями повинні обговорюватися в MDT та передаватися на розгляд щодо лікування раку або паліативного лікування у разі необхідності</li> <li>• У разі необхідності паліативне лікування повинно бути доступним у будь-який час</li> </ul>	
<p align="center"><b>Хіміотерапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доцетаксел, якщо активність по шкалі Карновського &gt; 60%</li> <li>• до 10 циклів</li> <li>• Повторні цикли <u>не рекомендуються</u> (NICE health technology appraisal guidance 101)</li> </ul>	<p align="center"><b>Кортикостероїди</b></p> <p align="center">Наприклад, дексаметазон 0,5 мг щоденно</p>

## Усунення ускладнень та побічних ефектів лікування

Ускладнення після лікування			Ускладнення від захворювання	
<b>Радикальна простатектомія</b>	<b>Радикальна променева терапія</b>	<b>Гормональна терапія</b>	<b>Захворювання в тазовій області</b>	<b>Метастази в кістках</b>
Пацієнти з уретральними дисфункціями повинні мати доступ до відповідного спеціаліста	Пацієнтам необхідно запропонувати ректороманоскопічне обстеження кожні 5 років після променевої терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гарячі припливи крові необхідно усунувати за допомогою синтетичних прогестеронів</li> <li>• Виключення продукції андрогенів є фактором ризику для розвитку остеопорозу</li> <li>• Розглянути променеву терапію в якості профілактичної для попередження гінекомастії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнтам з обструктивною уропатією, вторинною до НRPC, повинна бути запропонована декомпресія</li> <li>• Вибір невтручання необхідно обговорювати відкрито</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При наявності метастазів у кістках біфосфонати не рекомендуються за виключенням наявності неконтрольованої болі</li> <li>• Необхідно розглянути використання Sr-89</li> <li>• У випадку пацієнтів з гормонально-резистентним захворюванням та обширними метастазами в кістках необхідно розглянути проведення спінального MRI, у випадку розвитку спінальних симптомів</li> </ul>
<b>Статеві дисфункції</b>				
Пацієнти та їх партнери повинні мати доступ до спеціаліста з еректильних дисфункцій				

## ЄАУ СОУ 2013: КЛАСИФІКАЦІЯ

### **Класифікація та стадіювання**

Загальноприйнятою системою стадіювання раку передміхурової залози служить Міжнародна класифікація TNM, що рекомендована для клінічної та наукової роботи. В теперішній час в Україні, як і в багатьох інших країнах, користуються класифікацією TNM, запропоновану у 2002 році Міжнародною протираковою спілкою, 6 виданням із доповненням у 2009 році, яка чітко висвітлює ступінь розповсюдження пухлинного процесу з метою вирішення лікувальної тактики.

#### **T — Первинна пухлина**

**T<sub>x</sub>** – недостатньо даних для визначення первинної пухлини

**T<sub>0</sub>** – первинна пухлина не визначається

**T<sub>1</sub>** – клінічно не визначається пухлина (не пальпується і не візуалізується)

**T<sub>1a</sub>** – пухлина випадково виявлена при гістологічному дослідженні в 5% і менше резектованої тканини передміхурової залози

**T<sub>1b</sub>** – пухлина випадково виявлена при гістологічному дослідженні в більше ніж у 5% резектованої тканини передміхурової залози

**T<sub>1c</sub>** – пухлина виявлена при тонкогілковій біопсії (виконаній у зв'язку з підвищеним рівнем ПСА).

**T<sub>2</sub>** – пухлина локалізується в передміхуровій залозі (пухлина, виявлено в одній чи обох долях за допомогою тонкогілкової біопсії, але не пальпується і не візуалізується променевими методами дослідження, класифікується як T<sub>1c</sub>):

**T<sub>2a</sub>** – пухлина займає менше половини однієї долі передміхурової залози

**T<sub>2b</sub>** – пухлина займає більше половини однієї долі передміхурової залози

**T<sub>2c</sub>** – пухлина займає обидві долі передміхурової залози

**T<sub>3</sub>** – пухлина виходить за межі капсули передміхурової залози (Пухлина поширюється у верхівку простати чи в капсулу, але не за її межі, класифікується не як T<sub>3</sub>, а T<sub>2</sub>):

**T<sub>3a</sub>** – пухлина поширюється за межі капсули (з однієї чи обох сторін)

**T<sub>3b</sub>** – пухлина понирюється на сім'яні міхурці

**T<sub>4</sub>** – фіксована пухлина чи поширюється в навколишні тканини (крім сім'яних міхурців): зовнішній сфінктер, пряму кишку, m. levator ani та /або стінку тазу

#### **N – Регіонарні лімфатичні вузли**

**N<sub>x</sub>** – недостатньо даних для визначення статусу лімфатичних вузлів

**N<sub>0</sub>** – немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах

**N<sub>1</sub>** – метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

**M - Віддалені метастази** (якщо наявне хоча б одне метастатичне вогнище, це вказує на розповсюдження процесу)

**M0** – немає віддалених метастазів

**M1** – віддалені метастази

**M1a** – метастази в лімфатичних вузлах, що не відносяться до регіонарних

**M1b** – метастази в кістки

**M1c** – метастази в інші органи

Сума балів за Глісоном є найбільш поширеною системою стадіювання аденокарциноми передміхурової залози. Оцінка за шкалою Глісона може бути проведена тільки з використанням морфологічного матеріалу (біопсійний або післяопераційний матеріал). Цитологічні препарати не використовуються.

Оцінка за шкалою Глісона – це сума двох найпоширеніших ступенів диференціації пухлини (1-5), представлених в пухлині. Оцінка за шкалою Глісона варіює від 2 до 10 балів, де 2 бали – найменш агресивна, а 10 балів – найбільш агресивна пухлина. При пункційній біопсії рекомендують обов'язково включати найгіршу ступінь диференціювання утвору, навіть якщо вона присутня в < 5 % біопсійного матеріалу.

В залежності від розмірів пухлини (T), наявності місцевих (N) та віддалених (M) метастазів, рівню ПСА та гістологічної градації, хворих поіляють на прогностичні групи.

**Таблиця 1.** Прогностичні групи хворих на рак передміхурової залози

Група I	T1a-c	N0	M0, ПСА < 10	Глісон ≤ 6
	T2a	N0	M0, ПСА < 10	Глісон ≤ 6
Група IIА	T1a-c	N0	M0, ПСА ≥ 10 < 20	Глісон ≤ 6
	T1a-c	N0	M0, ПСА < 20	Глісон 7
	T2a, b	N0	M0, ПСА < 20	Глісон ≤ 7
Група IIВ	T2c	N0	M0, будь який ПСА	Будь який Глісон
	T1-2	N0	M0, ПСА ≥ 20	Будь який Глісон
	T1-2	N0	M0, будь який ПСА	Глісон ≥ 8
Група III	T3a, b	N0	M0, будь який ПСА	Будь який Глісон
Група IV	T4	N0	M0, будь який ПСА	Будь який Глісон
	Будь яка T	N1	M0, будь який ПСА	Будь який Глісон
	Будь яка T	Будь яка N	M1, будь який ПСА	Будь який Глісон

### 3.2. Література

1. Sobin LH and Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. WileyLiss: New York, 2002.

2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 111 (1) :58-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813554>

3. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol 2005 (Suppl); 216:20-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>

## **ЄАУ СОУ 2012: ФАКТОРИ РИЗИКУ**

Фактори, що визначають ризик розвитку клінічного РПЗ, не відомі, хоча деякі з них вже ідентифіковані. Існують три відомих чинника ризику розвитку РПЗ: літній вік, етнічне походження та спадковість. Якщо у одного з найближчих родичів першої лінії є РПЗ, то ризик розвитку збільшується вдвічі. Якщо два або більше близьких родичів першої лінії хворі на РПЗ, то ризик збільшується у 5-11-кратному розмірі [1, 2]. У невеликих субпопуляціях хворих (9%) виявляють спадковий РПЗ. Визначено, що з трьох або більше близьких родичів принаймні у двох розвинеться ранній РПЗ у віці менше 55 років [5]. У хворих зі спадковим РПЗ, зазвичай, до виявлення випадкового РПЗ проходить 6-7 років [4].

Частота виявлення РПЗ при аутопсії приблизно однакова в різних частинах світу [5]. Ця закономірність знаходиться в різкому контрасті з захворюваністю РПЗ, яка широко відрізняється в різних географічних областях з найвищими показниками в США і Північній Європі та низькими - в Південно-Східній Азії [6]. Однак якщо японські чоловіки мігрують на Гавайські острови, то ризик розвитку РПЗ у них збільшиться; якщо вони переїжджають до Каліфорнії, ризик виявлення у них пухлини збільшується ще більше і наближується до ризику розвитку РПЗ в американських чоловіків [7] (рівень достовірності 2).

Ці знахідки вказують, що екзогенні чинники впливають на ризик прогресування від так званого латентного до клінічного РПЗ. До етіологічних факторів відносять: споживання їжі, статеву поведінку, споживання алкоголю, незахищеність від ультрафіолетового опромінення та професійні шкідливості [8]. РПЗ - ідеальний кандидат для проведення екзогенних профілактичних заходів, до яких належить, наприклад, дієта та фармакологічна профілактика через певні особливості, такі як висока захворюваність, тривалий латентний період, ендокринна залежність, використання маркерів сировотки (ПСА) та гістологічних попередників. Дієтичні/харчові фактори, які можуть впливати на розвиток хвороби, включають повне використання енергії (що відображається індексом маси тіла), рослинні жири, відварне м'ясо, мікроелементи та вітаміни (каротиноїди, вітаміни С, D і E), вживання фруктів та овочів, мінерали (кальцій, селен), фітоестрогени (ізофлавоноїди, флавоноїди, лігнани).

З тих пір, як були опубліковані дані більшості досліджень випадок-контроль, залишилося більше запитань, ніж заснованих на доказових даних, та доступних відповідей на них. Декілька великих рандомізованих досліджень, що намагаються з'ясувати роль цих факторів ризику та їх потенціал для успішної профілактики РПЗ [9]. Підсумовуючи вище сказане, спадкові фактори важливі у визначенні ризику розвитку клінічного РПЗ, в той час як екзогенні фактори можуть мати важливий вплив на цей ризик. Ключове питання: чи достатньо доказів, щоб рекомендувати використання зміни способу життя (зменшення вживання тваринних жирів та збільшення вживання фруктів, зернових та овочів) для зменшення ризику розвитку РПЗ [10].

Існують деякі підтвердження на підтримку цієї рекомендації, та ця інформація може бути дана родичам хворих РПЗ по чоловічій лінії, які цікавляться впливом дієти (рівень достовірності 2-3).

#### **4.1. Література**

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17 (4) :337-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251225>
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77 (1): 138-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630920>
3. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 (8): 3367-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>
4. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168 (3): 906-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977; 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; 90 (2) :162-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984; 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; 4 (7) :519-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229477>
9. Schmid HP, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Drager B J. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention. Recent Results Cancer Res* 2007; 174:101-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302190>
10. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205 (Suppl): 50-61.

## ЄАУ СОУ 2012:

### Скринінг та рання діагностика

Популяційний, або масовий, скринінг визначають, як обстеження безсимптомних чоловіків групи ризику, яке зазвичай складає частину дослідження та ініціалізується дослідником. Та навпаки, рання діагностика або випадкове виявлення включає знахідки для окремого випадку, який ініціалізували: хворий, що підлягає скринінгу, та/або його лікар. Основна мета обох типів скринінгу включає два аспекти:

1. Зниження смертності від РПЗ. Мета - не у виявленні більшої кількості випадків раку, при цьому виживаність - неостаточна мета, тому що прямо залежить від часу постановки діагнозу.

2. Якість життя важлива, як вираз «поліпшення якості життя в роки життя» (QUALYs).

Тенденції смертності від РПЗ в різних розвинених країнах варіюють у широких межах [1]. Зниження рівня показників смертності від РПЗ спостерігають у США, Австрії, Великобританії та Франції, в той час як у Швеції, 5-річна виживаність збільшилась з 1960 по 1988 р., ймовірно, через збільшення діагностичної активності та більшого виявлення не смертельних пухлин [2]. Однак ця тенденція не підтвердилася у подібному дослідженні, проведеному в Нідерландах [3]. Зниження показника смертності, що спостерігалось нещодавно в США, часто приписують широко прийнятій агресивній політиці скринінгу, але все ще немає переконливих даних, що скринінг за рівнем ПСА знижує смертність від РПЗ [4] (рівень достовірності 2).

Нерандомізоване скринінгове дослідження в Тиролі (Австрія) може підтримати гіпотезу, що скринінг може бути ефективним у зменшенні смертності від РПЗ. Ранню діагностику і лікування використовували для пояснення 33% зниження показників смертності від РПЗ, що спостерігалось в Тиролі в порівнянні з іншою частиною Австрії [5] (Рівень достовірності 2b). Крім того, Канадське дослідження підтвердило дуже низький рівень смертності у чоловіків, рандомізованих до групи активного скринінгу РПЗ [6], однак ці результати ставлять під сумнів [7]. Позитивним результатом скринінгу також суперечить порівняльне дослідження населення американського міста Сіетл (з частими обстежуваннями) і штату Коннектикут з рідко обстежуваним населенням [8]. У дослідженні не було знайдено відмінностей у зниженні рівня смертності від РПЗ (рівень достовірності 2b), навіть з огляду на часте обстеження, ПСА-скринінг та лікування.

В 2009 році були опубліковані результати двох великих рандомізованих дослідження стосовно скринінгу раку простати: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) – у США і ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) - у Європі [9, 10]. Згідно із американським дослідженням, куди було включено 76693 пацієнтів у 10 центрах, після 7 років спостереження, рак простати діагностований 2820 хворих (116 на 10тис.) та 2322 пацієнтів (95 на 10тис.) контрольної групи. Смертність склала 2,0 на 10тис. (50 випадків) в



групі скринінгу та 1,7 на 10тис (44 випадки) в контрольній групі. Як висновок, смертність від раку простати низька і немає статистичної різниці обох досліджуваних груп (рівень докази 1b).

В європейському дослідженні, яке включало 162243 мужчин, протягом періоду спостереження, в середньому 9 років, кумулятивна захворюваність становила 8,2% в скринінговій групі та 4,8% - в контрольній групі. Абсолютний ризик смерті на 1тис. чоловіків склад 0,71 означаючи, що 1410 чоловіків потребували скринінгу та 48 із них – лікування, попереджуючи одну смерть від раку простати. Як висновок, скринінг раку простати знижує показник загальної смерті від раку простати на 20%, однак осаційований із високим ризиком гіпердіагностики (рівень докази 1b).

Таким чином, в даний час немає переконливих даних для широкого впровадження скринінгових програм населення для раннього виявлення РПЗ в усіх чоловіків у представленій популяції [4] (рівень достовірності 2). Менш спірна програма з ранньої діагностики РПЗ, також рекомендована більшістю посібників, припускає використання ПСА і пальцевого ректального дослідження - ПРД [11] (див. розділ 6.1) (рівень достовірності 3). Кілька результатів з інтервалів скринінгу може бути виведено з дослідження ERSPC [12].

- Інтервал скринінгу в 2 або 4 роки не вплинув на результати в когорті з 17 505 чоловіків у віці 55-74 роки.
- Рівень інтервального раку, особливо агресивного, був низьким у цьому дослідженні (0,43% проти 0,74%).
- Хоча у 2-річному інтервалі скринінгу рівень виявлення РПЗ був вищий, ніж в 4-річному (13,14% проти 8,42%), це не призводило до зниження рівнів захворюваності на інтервальний РПЗ (0,11%) і агресивний інтервальний РПЗ (0,12%).
- Інтервал скринінгу у 8 років може бути достатній у чоловіків з початковим рівнем ПСА  $\leq 1$  нг/мл [13].
- В цілому у 1703 чоловіків був рівень ПСА  $\leq 1$  нг/мл, коли їх включили у скринінг. У другому скринінговому дослідженні брали участь 1327 (79,3%) чоловіків, під час якого у 13 (0,98%) чоловіків рівень ПСА склав  $\geq 3,0$  нг/мл і у 3 (0,23%) був виявлений РПЗ.
- У третьому скринінговому дослідженні взяли участь 1017 (76,8%) чоловіків, під час якого у 34 (3,3%) чоловіків рівень ПСА склав  $\geq 3,0$  нг/мл і у 5 (0,49%) виявлено РПЗ.
- Визначення рівня ПСА в 2344 випадках за 8-річний період після початкового скринінгу привело до виявлення 8 хворих РПЗ (0,47%).
- Таким чином, ПСА-скринінг кожні 8 років для чоловіків з рівнем ПСА  $\leq 1,0$  нг/мл пов'язаний з малою кількістю візитів (з меншою вартістю і стресом), а також з мінімальним ризиком пропустити агресивний рак у виліковної стадії.

Рішення провести ранню діагностику рівня ПСА має бути спільним для хворого і його лікаря [14, 15]. Визначення рівня ПСА і ПРО повинні призначатися чоловікам у віці старше 45 років з очікуваною тривалістю життя більше 10 років. Останні дослідження підтвердили, що немає необхідності у

визначенні рівня ПСА у чоловіків старше 75 років з початковим рівнем ПСА  $\leq$  3 нг/мл, оскільки ризик смерті від РПЗ у цих чоловіки дуже низький [16].

### **5.1. Література**

1. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate cancer mortality in the 'PSAERA'. *Int J Cancer* 2001; 92 (6) :893-8.
2. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (17) :1216-21.
3. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999; 81 (4) :551-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225443>
4. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007; 18 (3) :279-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206534>
5. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58 (3) :417-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549491>
6. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38 (2) :83-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973093>
7. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999; 40 (2) :130-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386474>
8. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325 (7367): 740. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364300>
9. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroeder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrolment in the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98 (2) :268-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857418>
10. Schroeder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels  $<3$  ng / ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. *Eur Urol* 2008; 53 (5) :901-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262712>
11. Schmid H-P, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50 (1) :71-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094160>

12. Roobol MJ, Grenabo A, Schroder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2 - and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (17): 1296-03. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728218>

13. Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostatespecific antigen levels of 1.0 ng / mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005; 65 (2) :343-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>

14. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, Sener S, Saslow D, Eyre HJ; American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 (1) :8-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814067>

15. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:27-41.

16. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Track BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly: when to stop. *J Urol* 2008; 179 (Suppl): 600, abstract 1751.

## **NICE 58:**

### **3.1. Показання щодо проведення біопсії**

Пацієнти, у яких в кінцевому результаті було діагностовано рак передміхурової залози, зазвичай, потребують первинної медичної допомоги без наявних симптомів захворювання. NICE випустив рекомендації для сімейних лікарів стосовно направлення до лікаря пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози (NICE clinical guideline 27, 2005). Цей розділ передбачає, що пацієнтам повинні провести пальцеве ректальне дослідження (DRE) та тестування на простатоспецифічний антиген (PSA)<sup>1</sup>, як викладено в рекомендаціях відносно пацієнтів з підозрою на рак (NICE clinical guideline 27, 2005). Рак передміхурової залози може бути також діагностований в результаті дослідження або лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (BPH). Це захворювання (BPH) асоціюється з підвищеним рівнем PSA, що може розглядатися як підозра на рак передміхурової залози. Біопсія тканини, видалена під час трансуретральної резекції передміхурової залози (TURP), також може вказати на наявність раку передміхурової залози.

Раніше практика проводити біопсію у пацієнтів, у яких визначали патологічний серологічний рівень PSA, вважалась нормальною. Наприклад, в програмі щодо регулювання ризиків виникнення раку передміхурової залози в Англії (PCRMP) було заявлено, що «у разі підвищеного рівня PSA необхідно проводити біопсію передміхурової залози на наявність раку». Така політика Департаменту охорони здоров'я в Англії (Department of Health, 2002), об'єднана часом цільового очікування, означала, що пацієнтам з підвищеним рівнем PSA є загальноприйнятим проводити біопсію передміхурової залози протягом

декількох днів після скерування до лікаря-спеціаліста. Поточна система давала обмаль часу або можливості для прийняття пацієнтом рішення щодо проведення чи не проведення біопсії. Виправданням для проведення біопсії у пацієнтів з патологічним рівнем PSA було те, що вони мають високий ризик виникнення раку передміхурової залози. Однак дані досліджень щодо профілактики раку передміхурової залози (PCPT) (Thompson et. al. 2006) продемонстрували, що рак передміхурової залози може виявлятися на біопсії і у пацієнтів з нормальним рівнем PSA. Дані, одержані в цьому обширному дослідженні, є міцним аргументом проти використання підвищеного PSA для призначення пацієнтам біопсії передміхурової залози.

Мета біопсії передміхурової залози не полягає в тому, щоб виявити рак передміхурової залози. В кінці кінців PCPT демонструє, що більшість випадків раку передміхурової залози виявляють у пацієнтів з нормальним рівнем PSA. Насправді мета біопсії передміхурової залози полягає в тому, щоб визначити рак передміхурової залози з потенційною загрозою. Як відомо, приблизно 50% з усіх безсимптомних пацієнтів, у яких рак передміхурової залози було виявлено за допомогою біопсії після вимірювання PSA (Draisma et. al. 2003), не потребують активного лікування. Пацієнти з клінічно незначущим раком передміхурової залози, який ніколи не викликає будь-яких симптомів та не впливає на очікувану тривалість життя, можливо, не одержують переваги від знання того, що у них є захворювання. Дійсно, виявлення клінічно незначущого раку передміхурової залози повинно бути розцінено як (слабко визнаний) побічний ефект біопсії.

Для того, щоб ідентифікувати пацієнтів, які безперечно відповідають необхідності проведення біопсії, є потреба ідентифікувати групу високого ризику не тільки відносно раку передміхурової залози, але й *істинного* раку передміхурової залози. В декількох масштабних дослідженнях були проаналізовані клінічні особливості, пов'язані з визначенням термінального (зазвичай з балом по шкалі Глісона  $\geq 7$ ) раку передміхурової залози на біопсійному матеріалі. До факторів, які значно корелювали з вказаним показником, були включені: рівень PSA, менший об'єм передміхурової залози, зміни виявлені при DRE, вік, а також приналежність до темношкірих африканських етнічних груп та темношкірих етнічних груп Карибського басейну, тоді як попередній негативний результат на біопсії передміхурової залози знижував цей ризик. Ці фактори були включені в прогнозуючі моделі, що базувалися на північноамериканських даних, які дають змогу проводити індивідуалізовану оцінку ризику виявлення термінального раку передміхурової залози на біопсії. У вищезгаданих дослідженнях шанс виявлення термінального раку передміхурової залози на біопсії не пов'язувався з наявністю або відсутністю деяких симптомів з боку сечовивідних шляхів.

---

<sup>1</sup> Для отримання додаткової інформації щодо PSA див. Додаток 1.

**Рекомендації:**

Для того, щоб допомогти пацієнтам прийняти рішення: проводити біопсію простати чи ні, медичні працівники повинні обговорити з ними рівень простатоспецифічного антигену (PSA), дані пальцевої ректальної експертизи (DRE) (включаючи оцінку розміру передміхурової залози) та супутні захворювання разом з факторами ризику (включаючи похилий вік та приналежність до темношкірих африканських етнічних груп та темношкірих етнічних груп Карибського басейну), а також наявність попередньої негативної біопсії простати в анамнезі. Серологічний рівень PSA не повинен автоматично розглядатися як привід для проведення біопсії передміхурової залози.

Пацієнтам та їх партнерам або опікунам необхідно надати інформацію, підтримку та відповідний термін часу для вирішення, чи бажають вони провести біопсію передміхурової залози, чи ні. Інформація повинна включати пояснення ризиків (включаючи підвищений шанс отримати діагноз клінічно незначущий рак передміхурової залози) та переваги проведення біопсії.

**Обґрунтування твердження:** Ці рекомендації базуються на даних, які були одержані при проведенні добре організованих клінічних досліджень в Північній Америці, а також схвалені GDG, і мають привести до відповідних змін у клінічній практиці.

**Клінічні дані**

Літературним пошуком, відповідних досліджень, в яких проводили порівняльне дослідження безпосередньої та віддаленої біопсії у пацієнтів з підвищеним рівнем PSA, знайдено не було. В багатьох клінічних дослідженнях (Borden et al. 2006; Garzotto et al. 2005; Krejcarek et al. 2007; Nam et al. 2006; Thompson et al. 2006) були відмічені фактори ризику виявлення термінального раку передміхурової залози у пацієнтів, направлених на біопсію. Вірогідність наявності термінального раку була пов'язана з віком, рівнем PSA, даними DRE, попередньою негативною біопсією, приналежністю до темношкірої етнічної групи та об'ємом передміхурової залози.

**Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему, як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

**Рекомендації**

- У випадку, коли клінічна підозра щодо раку передміхурової залози є високою внаслідок високого рівня PSA та є докази метастазів в кістках (ідентифікованих позитивним скануванням кісток за допомогою ізотопного методу або склеротичні метастази на рентгенограмах), біопсію передміхурової залози для гістологічного підтвердження проводити не потрібно, за винятком випадку, коли ця процедура є частиною клінічного дослідження.

**Обґрунтування твердження:**

має місце чітке схвалення GDG, підтримане даними огляду ряду випадків, які свідчать, що вищезгадана комбінація дозволяє з достатньо високою вірогідністю ставити діагноз метастатичного раку передміхурової залози без біопсії.

**Клінічні дані**

Будь-яких відповідних досліджень знайдено не було. Дані двох серій випадків (Vandecande-laere et al. 2004; Katagiri et al. 1999) вказують на те, що поширеність раку передміхурової залози у пацієнтів, які мають метастази в кістках та невідому первинну пухлину, складала приблизно 30%. Серія випадків (Wymenga et al. 2001; Gleave et al. 1996; O'Sullivan et al. 2003; Lin et al. 1999; 1993 Oesterling) забезпечила даними щодо концентрації PSA та результатів сканування кісток у пацієнтів з гістологічним підтвердженням (нелікованого) раку передміхурової залози. Ці дослідження дають змогу оцінити чутливість різних порогових рівнів PSA для визначення раку передміхурової залози у пацієнтів з метастазами у кістках. В системному огляді (Eichler et al. 2006) було ідентифіковано 36 досліджень з даними відносно побічних ефектів, пов'язаних з біопсією передміхурової залози. Найпоширенішими серед них були незначні кровотечі, труднощі з дефекацією та незначні інфекції.

**Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

**3.2 Гістологічний діагноз**

Діагноз «рак передміхурової залози» виносять на основі результатів біопсії, проведеної з використанням ультразвукового моніторингу. Деяким пацієнтам підтверджують діагноз на тканинах, які одержують за допомогою TURP або при резекції передміхурової залози за допомогою гольмієвого лазера (HoLeP).

PCRMP уповноважила огляд, в якому рекомендовано використання мультифокальної методики забору зразків, що регулюється за допомогою трансректального ультразвукового дослідження, та включає, принаймні, десять зон, охоплюючи всі частини залози.

Бал за шкалою Глісона біопсійного пухлинного матеріалу та поширення раку в межах передміхурової залози також впливають на вибір терапії, як і на її кінцевий результат.

**Рекомендації**

Медичні працівники повинні провести біопсію передміхурової залози згідно процедури, рекомендованої «Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate» (PCRMP 2006).

Результати всіх біопсій передміхурової залози повинні розглядатися MDT онкоурологів. У разі негативного результату у пацієнтів необхідно повторно взяти біопсію після обговорення мультидисциплінарною командою всіх ризиків, включаючи очікувану тривалість життя, PSA, DRE та об'єм передміхурової залози.

Після обов'язкового роз'яснення всіх ризиків та переваг, пацієнти, у разі негативної біопсії, повинні вирішити, проводити повторну біопсію чи ні.

**Обґрунтування твердження:** Ці рекомендації надані за відсутності надійних результатів досліджень, тому базуються на схваленні GDG.

### **Клінічні дані**

Клінічні спостереження та теоретичні уявлення передбачають, що повторна біопсія може виявляти рак передміхурової залози у деяких пацієнтів з первинною негативною біопсією. В шести таких дослідженнях було проведено багатофакторний аналіз прогнозуючих факторів для позитивної повторної біопсії (Djavan et al. 2000; Eggener et al. 2005; Fowler, Jr. et al. 2000; Lopez-Corona et al. 2003; Mian et al. 2002; Roobol et al. 2006). Однак були відмічені розбіжності за деякими факторами, які прогнозують результати повторної біопсії. Тим не менше існує доказ того, що розбіжності у випадку термінального раку передміхурової залози зменшуються, якщо раніше біопсія у пацієнта була негативною.

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

## **3.3 Класифікація для визначення стадійності раку передміхурової залози**

Для визначення стадій раку передміхурової залози використовують класифікацію по системі TNM (див. Додаток 2). Вона характеризує поширення первинної пухлини (T стадія), відсутність або наявність розповсюдження в сусідні лімфатичні вузли (N стадія) та відсутність або наявність віддаленого розповсюдження, або метастазів (M стадія).

*Клінічну стадію* визначають на основі інформації, яка є доступною без хірургічного втручання.

*Патологічну стадію* визначають на основі хірургічного видалення та гістологічної експертизи усієї передміхурової залози, сід'яних пухирців та сусідніх структур і, у разі необхідності, тазових лімфатичних вузлів.

*Лікування раку* передміхурової залози залежить від TNM стадії захворювання так само, як і від біохімічної (наприклад, PSA) та патологічної

(наприклад, бал по шкалі Глісона) інформації, яка має прогностичне значення. Вибір оптимального лікування пацієнта з раком передміхурової залози потребує дослідження ризику метастатичного розповсюдження так само, як і ризику місцевого рецидиву. Для цього результати сканування можуть бути проаналізовані у світлі інформації, одержаної від клінічних номограм (див. Розділ 3.4 щодо одержання інформації по номограмах).

### **Сканування на час встановлення діагнозу раку передміхурової залози**

Пацієнти, нещодавно діагностовані на рак передміхурової залози, можуть із самого початку бути розподілені на тих, для кого є можливість проведення радикального лікування, та на тих, кому такий підхід є неприйнятним. Рішення щодо наміру лікування має базуватися на очікуваній тривалості життя пацієнта, його показниках та очікуваному клінічному протіканні раку (для додаткової інформації див. Розділ 4).

#### **Рекомендації**

Медичні працівники повинні визначити попередній намір щодо лікування (радикальне або нерадикальне) раніше, ніж буде прийнято рішення стосовно сканування.

Зазвичай пацієнтам, яким будь-яке радикальне лікування не призначено, сканування не рекомендується.

**Обґрунтування твердження:** схвалення GDG було одержано за відсутності будь-яких переконливих доказів, що такий підхід знизить кількість невідповідних досліджень. Економічну ефективність загальноприйнятої магнітно-резонансної томографії (MRI) провести не можливо (див. економічну оцінку медичних втручань в підрозділі 3.3.2).

Клінічна картина, і намір лікування впливають на рішення щодо того, коли і яким чином необхідно проводити сканування. Ризик рецидиву раку передміхурової залози після певного локального лікування є підставою для розподілу пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози на групи ризику: з низьким, середнім та високим ризиком (див. Розділ 4 для інформації стосовно груп ризику). Рекомендації щодо проведення сканування так само базуються на прогностичних групах, наведених нижче:

- низького ризику - PSA <10 нг/мл, бал  $\leq$  6 по шкалі Глісона та клінічна стадія T1-T2a
- середнього ризику - PSA 10-20 нг/мл, або бал по шкалі Глісона 7, або клінічна стадія T2b або T2c
- високого ризику - PSA > 20 нг/мл, або бал в межах 8-10 по шкалі Глісона, або клінічна стадія T3-T4.

Сканування може зумовити вибір між різними типами радикального лікування (наприклад, завдяки визначенню ступеня поширеності раку поза межами передміхурової залози). Ця процедура також допомагає в ідентифікації



метастазування первинної пухлини, таким чином призводячи до вибору найбільш адекватного методу лікування.

### **3.3.1. Сканування для визначення T - та N - стадійності**

T-стадія включає оцінку локального поширення первинної пухлини в простаті та її взаємовідносини із сусідніми структурами. Використання сканування для того, щоб відрізнити T1 пухлину від T2 пухлини зазвичай не впливає на лікування. Однак у разі призначення радикального лікування важливо вирішити чи це є T2 пухлина (розташована у межах передміхурової залози), чи T3 (поширена поза межами передміхурової залози).

Магнітно-резонансна томографія (MRI) на сьогодні є найточнішою та загальноприйнятою методикою сканування пацієнтів для визначення T-стадійності раку передміхурової залози. В багатьох оригінальних публікаціях повідомляють, що точність застарілої на сьогодні технології MRI зазвичай покращується за рахунок використання ендоректального зонда на 1,5 Тесла.

Після проведення трансректальної біопсії передміхурової залози внутрішньозалозова гематома може впливати на інтерпретацію сканограм протягом, принаймні, чотирьох тижнів!

Магнітно-резонансна спектроскопія (MRS) є експериментальною методикою, яка базується на визначенні концентрації таких метаболітів, як холін та цитрат в передміхуровій залозі. Рак передміхурової залози призводить до зміни концентрації цих метаболітів, і ці зміни можуть використовуватися для знаходження ділянок пухлинної активності.

Важливо знати статус лімфатичної системи пацієнтів з локалізованим захворюванням, оскільки розповсюдження раку в тазові лімфатичні вузли впливає на вибір лікування. Таблиці Партіна (Partin et al. 2001) зазвичай розглядають як загальноприйнятні клінічні номограми для визначення ризику розповсюдження пухлини у вузли (див. Розділ 3.4 щодо інформації стосовно номограм).

На сьогодні сканування має певне значення при визначенні N-стадійності, тому що комп'ютерна томографія (КТ) та звична MRI при оцінці вірогідності метастатичного розповсюдження у лімфатичні вузли покладається на критерії розміру. Ніяка методика не може охарактеризувати внутрішню архітектуру збільшеного вузла. Нові контрастні речовини для MRI, такі як суперпарамагнітний оксид заліза (SPIO), можуть покращити специфічність MRI при оцінці лімфатичних вузлів, однак на сьогодні вони не знаходяться в широкому вжитку.

Для пацієнтів з низьким та середнім ризиком зазвичай використовують MRI, однак доказ щодо користі такого підходу є необґрунтованим та потребує подальших досліджень.

### Рекомендації

- Пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози з низьким або середнім ризиком комп'ютеризована томографія (КТ) тазової області не рекомендується.

**Обґрунтування твердження:** Доказова база для підтримки стандартного використання КТ для пацієнтів з групи середнього ризику є недостатньою. Як вважають, в даній клінічній ситуації КТ є гіршим за MRI.

- У випадку, якщо MRI протипоказаний, пацієнти з локалізованим раком передміхурової залози з групи високого ризику та локально-прогресуючим захворюванням, які матимуть радикальне лікування, повинні проходити обстеження тазу за допомогою КТ.

**Обґрунтування твердження:** Для підтримки цих рекомендацій є докази, одержані в клінічних спостереженнях.

- Для пацієнтів з раком передміхурової залози магнітно-резонансна спектроскопія (MRS) не рекомендується (за винятком клінічних випробувань).

**Обґрунтування твердження:** Для підтримки стандартного використання MRS будь-яких доказів не має.

### Клінічні дані

Будь-яких досліджень щодо оцінки впливу діагностичного сканування пацієнтів на кінцевий результат терапії проведено не було, оскільки більшість досліджень була сфокусована на точності діагностичних тестів.

У двох дослідженнях, розглянутих в «Improving outcomes in urological cancers service guidance» (NICE 2002), було показано вищу точність MRI при визначенні стадійності раку, ніж КТ. В інших системних оглядах щодо визначення стадійності окремо було розглянуто точність MRI (Engelbrecht et al. 2002; Sonnad et al. 2001) та СТ (Abuzallouf et al. 2004).

В окремих дослідженнях було одержано суперечливі дані щодо користі поєднання MRS та MRI.

В клінічних дослідженнях були отримані суттєві докази того, що визначення стадійності за допомогою MRI є прогностичним фактором для виявлення рецидиву PSA (Cheng et al. 2003; D'Amico et al. 2000; Nguyen et al. 2004; Pucar et al. 2004). Однак в одному з досліджень (D'Amico et al. 2000) було показано, що визначення стадійності пухлини за допомогою MRI лише додає клінічно значущу інформацію для пацієнтів із середнім ризиком PSA рецидиву при попередньому лікуванні. Визначення стадійності пухлини за допомогою MRI не стратифікує відсутність PSA-ризиків в достатній мірі, щоб керуватися цією інформацією в прийнятті клінічного рішення для різних пацієнтів.

### 3.3.2. Економічна оцінка стану здоров'я

В огляді літератури ідентифіковано 587 статей, які потенційно відповідають означеній темі. В п'яти статтях була проведена оцінка, по одній з яких пізніше було проведено повну економічну оцінку (Jager 1994). Оцінка стосувалася використання MRI для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, яким було призначено радикальне лікування, порівняно

з пацієнтами без проведення MRI, із захворюванням, оціненим по шкалі Глісона у межах 5 – 7 балів.

Економічну оцінку здійснювали за допомогою побудови дерева рішень та використання результатів огляду (несистематичного) літератури для ідентифікації необхідної інформації. Очікувану тривалість та якість життя (QALYs) використовували для вимірювання переваг лікування. Аналіз був проведений з використанням системи оцінок, прийнятої в США. Автори зробили багато припущень, зокрема: MRI проводили пацієнтам, яких розглядали кандидатами на радикальну простатектомію, як доповнення до інших методів визначення стадійності; визначення за допомогою MRI екстракапсулярного процесу слугувало протипоказанням хірургічному втручанню. Однак слід відмітити, що відсутні будь-які рандомізовані дослідження, в яких оцінювалась терапевтична ефективність визначення стадійності за допомогою MRI до призначення радикального лікування, тому майбутні витрати та допомога по лікуванню захворювання не були зменшені та ціна року якісного життя не була забезпечена.

Для хірургічної стратегії, яка базується на визначенні стадійності, очікувана тривалість життя складала 12.60 років, а кількість QALYs дорівнювала 12.52. Для стратегії MRI очікувана тривалість життя складала 12.59, а кількість QALYs - 12.53. Таким чином, відмінності в клінічному ефекті були мінімальними. Загальний кошторис хірургічної стратегії, яка базується на клінічному визначенні стадійності, складав 11669 доларів США, тоді як для стратегії MRI він дорівнював 10568 доларів США. У разі, якщо замість MRI та клінічного визначення стадійності використовувалось лише клінічне визначення стадійності, додаткові витрати в перерахунку на виграний рік життя дорівнювали приблизно 110000 доларів США. Однак, коли для вимірювання QALYs використовували кінцеві результати терапії, MRI виявився ефективнішим та менш затратним вибором. Аналіз чутливості показав, що ці результати були чутливими до багатьох припущень, включаючи попередню вірогідність екстракапсулярного захворювання. Автори зробили висновок, що економічна ефективність MRI яка, вочевидь, є прийнятною для інтерпретації результатів, для цієї групи пацієнтів все ж таки має бути встановлена.

Будь-який подальший економічний аналіз не проводився, оскільки вважали, що подальша оцінка економічної ефективності навряд чи привнесе більше якості в досягнуту клінічну інформацію.

### **3.3.3. Сканування для визначення M-стадійності**

Сканування кісток за допомогою ізотопного методу може використовуватись для пошуку метастазів у кістках на час діагностики. Позитивний результат сканування кісток корелює з підвищенням рівня PSA або балу по шкалі Глісона.

**Рекомендація**

- Для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози групи низького ризику сканування кісток за допомогою ізотопного методу зазвичай не рекомендується.

**Обґрунтування твердження:** Ця рекомендація підтримана даними щодо серії випадків та дасть змогу скоротити непотрібні дослідження.

**Клінічні дані**

У двох систематичних оглядах (Abuzallouf et al. 2004 та настанові NICE “Improving outcomes in urological cancers”, 2002) була проаналізована роль радіоізотопного методу сканування кісток у визначенні стадійності пацієнтів з нещодавно діагностованим раком передміхурової залози. Abuzallouf та співавт. проаналізували взаємовідношення між результатами кісткового сканування та серологічним рівнем PSA у пацієнтів з нещодавно діагностованим раком передміхурової залози. В результаті було виявлено високу кореляцію між сироватковим рівнем PSA та ризиком позитивного сканування кісток. В іншому огляді (NICE, 2002) прийшли до висновку, що рівень PSA розглядається як найкращий засіб ідентифікації тих, хто має ризик позитивного сканування кісток, і мало ймовірно, що у пацієнтів з рівнем PSA менше ніж 10 нг/мл буде визначено позитивний результат.

**Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

**Рекомендація**

- Радіоізотопний метод сканування кісток необхідно проводити у випадку, коли відстрочується гормональна терапія пацієнтів без наявних симптомів, які мають високий ризик розвитку кісткових ускладнень.

**Обґрунтування твердження:** схвалення GDG було надано за відсутності будь-яких доказів, базуючись на тому, що створення цієї рекомендації знизить ризик для пацієнтів із загрозою стиснення спинного мозку.

**Клінічні дані**

Пошуки не принесли прямих доказів впливу сканування на вибір часу системного лікування або на частоту клінічних спостережень у випадку пацієнтів, яким радикальне лікування не призначено. В декількох серіях випадків (Noguchi et al. 2003; Yamashita et al. 1993; Knudson et al. 1991) були відмічені результати терапії пацієнтів з позитивним скануванням кісток при презентації. У двох з них (Noguchi et al. 2003; Knudson et al. 1991) було виявлено, що дисеміноване захворювання при скануванні кісток є несприятливим прогностичним фактором виживання. В повідомленні (Bailey, 2004; Venki-taraman, 2007) було зафіксовано, що дисеміноване захворювання

при скануванні кісток є незалежним фактором ризику стиснення спинного мозку у пацієнтів без функціонального неврологічного ушкодження.

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

Літературний пошук ідентифікував 213 потенційно відповідних статей. Одне з цих досліджень було проведено для оцінки вартості, однак воно не містило економічної оцінки. Спроб щодо будь-якого економічного моделювання зроблено не було, оскільки, як вважали, клінічної інформації для створення моделі було недостатньо.

### **3.3.4. Роль ПЕТ при визначенні стадійності раку передміхурової залози**

Сканування за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням міченої по фтору дезоксиглюкози <sup>18</sup>-FDG надійно не виявляє первинний рак передміхурової залози. Однією з причин є відносно низька її метаболічна активність в пухлинах, які характеризуються повільним ростом, а також накопичення засобу в сечовому міхурі, що приховує простату. На сьогодні новіші позитрон-випромінюючі агенти проходять іспити. До них належить <sup>11</sup>-С ацетат, який має високу специфічність до раку передміхурової залози, та <sup>11</sup>-С холін.

#### **Рекомендація**

• Зазвичай в клінічній практиці сканування за допомогою ПЕТ у випадку раку передміхурової залози не рекомендується.

**Обґрунтування твердження:** доказів на користь використання ПЕТ для сканування пацієнтів з раком передміхурової залози не має.

### **3.4. Номограми**

Номограма – це, інструмент, одержаний в результаті статистичного аналізу, який використовують для описання вірогідного розвитку захворювання за допомогою відомих перемінних, таких як діагностичні дані, вік та вибір лікування. Номограми були розроблені на основі даних кінцевих результатів терапії, одержаних на великих групах пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози. Такі прогностичні фактори як Т-стадія, бал по шкалі Глісона, PSA та гістологічні дані можуть використовуватися для оцінки ризику метастатичного розповсюдження, задіяності лімфатичних вузлів або рецидиву після лікування. Має місце широка варіабельність в частоті захворювання між Північною Америкою та Великобританією, тому номограма, розроблена після медичного обстеження сукупності в США, очевидно, може не повністю співпадати з номограмою необстеженої сукупності в цій країні і, вочевидь, повинна використовуватися із застереженням. Більшість номограм, які знаходяться в поточному використанні, були розроблені на групах пацієнтів поза межами Великобританії.

### Рекомендації

- Номограми можуть використовуватися медичними працівниками в партнерстві з пацієнтами хворими на рак передміхурової залози з метою:
  - допомоги при прийнятті рішення;
  - допомоги в прогнозуванні результатів біопсії;
  - допомоги в прогнозуванні патологічної стадії;
  - допомоги в прогнозі ризику невдачі лікування.

**Обґрунтування твердження:** є високоякісний доказ для підтримки цієї рекомендації.

- При використанні номограм медичні працівники повинні чітко пояснити надійність, правомірність та обмеження прогнозу.

**Обґрунтування твердження:** за відсутності доказу поліпшених кінцевих результатів терапії було одержане схвалення GDG щодо того, що номограми мають значення в поясненні вірогідного клінічного курсу пацієнтам.

### Клінічні дані

В клінічних спостереженнях (див. огляд даних) були відмічені достовірні свідчення, в значній мірі отримані поза межами Великобританії, що номограми можуть ідентифікувати ризики для пацієнтів з раком передміхурової залози. Більшість номограм було розроблено для пацієнтів з клінічно локалізованим захворюванням, які розглядаються кандидатами на радикальну простатектомію, і вони також є найбільш широко достовірними. Хоча у Великобританії було знайдено тільки одне валідоване дослідження, деякі номограми були валідовані в інших західноєвропейських країнах.

### Економічна оцінка стану здоров'я

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

### Наукові рекомендації

- Рекомендується проведення додаткових досліджень щодо використання MRI для пацієнтів із захворюванням групи середнього ризику (PSA 10-20 нг/мл, або бал по шкалі Глісона 7, або клінічна стадія T2b або T2c) для визначення тактики прийняття рішень.
- Рекомендується проведення додаткових досліджень щодо використання MRS при раку передміхурової залози.

### Література

Abuzallouf S, Dayes I & Lukka H (2004) Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature (DARE provisional record). *Journal of Urology*, 171: 2122-2127.

Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, Catton P, Crook J, Gospodarowicz MK, McLean M, Milosevic M & Warde P (2004) A

randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology*, 70: 37-44.

Borden LS, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K & Porter CR (2006) An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason  $\geq 7$  prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* 99(3):559-63.

Cheng GC, Chen MH, Whittington R, Malkowicz SB, Schnall MD, Tomaszewski JE & D'Amico AV (2003) Clinical utility of endorectal MRI in determining PSA outcome for patients with biopsy Gleason score 7, PSA  $\leq 10$ , and clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 55: 64-70.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, Tomaszewski JE & Wein A (2000) Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 164: 759-763.

Department of Health (2002) The NHS Cancer Plan. Available from [www.dh.gov.uk](http://www.dh.gov.uk).

Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC & Marberger M (2000) Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*, 163: 1144-1148.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, de Koning HJ (2003) *Journal of the National Cancer Institute*, 95(12): 868-878.

Egger SE, Roehl KA & Catalona WJ (2005) Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol*, 174: 500-504.

Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM & Kleijnen J (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. [Review] [42 refs]. *J Urol*, 175: 1605-1612.

Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ & Barentsz JO (2002) Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol.*, 12: 2294-2302.

Fowler J E, Bigler SA, Miles D & Yalkut DA (2000) Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol*, 163: 813-818.

Garzotto M, Collins L, Priest R, Spurgeon S, Hsieh YC, Beer TM & Mori M (2005) Nomogram for the prediction of high-grade prostate cancer on ultrasoundguided needle biopsy. *J Clin Oncol*, 23: 408S.

Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL & Sullivan LD (1996) Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*, 47: 708-712.

Jager GJ et al. Prostate cancer staging: Should MR imaging be used?- A decision analytic approach. *Radiology*, 2002. 215(2) p. 445-451.

Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S & Iwata H (1999) Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer*, 86: 533-537.

Knudson G, Grinis G, Lopez-Majano V, Sansi P, Targonski P, Rubenstein M, Sharifi R & Guinan P (1991) Bone scan as a stratification variable in advanced prostate cancer. *Cancer*, 68: 316-320.

Krejcarek SC, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Sussman B & D'Amico AV (2007) Prediagnostic prostate-specific antigen velocity and probability of detecting high-grade prostate cancer. *Urology*, 69: 515-519.

Lin K, Szabo Z, Chin BB & Civelek AC (1999) The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med*, 24: 579-582.

Lopez-Corona E, Otori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M & Kattan MW (2003) A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session.[erratum appears in *J Urol*. 2004 Jan;1 71(1):360-1]. *J Urol*, 170: 1184-1188.

Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P & Babaian RJ (2002) Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology*, 60: 836-840.

Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Loblaw A, Pond GR, Emami M, Sugar L, Sweet J & Narod SA (2006) Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. *Can J Urol*, 13 Suppl 2: 2-1 0.

National Institute for Clinical Excellence (2002). Guidance on cancer services - improving outcomes in urological cancers. The manual.

London: National Institute for Clinical Excellence.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Referral guidelines for suspected cancer. NICE clinical guideline no. 27. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, Tempny CM, Titelbaum DS, Schnall MD, Renshaw AA, Tomaszewski JE & D'Amico AV (2004) Quantifying the impact of seminal vesicle invasion identified using endorectal magnetic resonance imaging on PSA outcome after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 59: 400-405.

Noguchi M, Kikuchi H, Ishibashi M & Noda S (2003) Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *Br J Cancer*, 88: 195-201.

Oesterling JE (1993) Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urol Clin North Am*, 20: 705-711.

O'Sullivan JM, Norman AR, Cook GJ, Fisher C & Dearnaley DP (2003) Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int*, 92: 685-689.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. (2001) Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58:843.

Prostate Cancer Risk Management Programme (2006) Undertaking a trans-rectal ultrasound guided biopsy of the prostate. ISBN 9781844630417. Available online at <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/pcrmp01.pdf>.



Pucar D, Koutcher JA, Shah A, Dyke JP, Schwartz L, Thaler H, Kurhanewicz J, Scardino PT, Kelly WK, Hricak H & Zakian KL (2004) Preliminary assessment of magnetic resonance spectroscopic imaging in predicting treatment outcome in patients with prostate cancer at high risk for relapse. *Clinical Prostate Cancer*, 3: 174–181.

Roobol MJ, Schroder FH, Kranse R & ERSPC R (2006) A comparison of first and repeat (four years later) prostate cancer screening in a randomized cohort of a symptomatic men aged 55–75 years using a biopsy indication of 3.0 ng/ml (results of ERSPC, Rotterdam). *Prostate*, 66: 604–612.

Sonnad SS, Langlotz CP & Schwartz JS (2001) Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad Radiol.*, 8: 149–157.

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL & Coltman CA (2006) Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial.[see comment]. *J Natl Cancer Inst*, 98: 529–534.

Vandecandelaere M, Flipo RM, Cortet B, Catanzariti L, Duquesnoy B & Delcambre B (2004) Bone metastases revealing primary tumors. Comparison of two series separated by 30 years. *Joint Bone Spine*, 71: 224–229.

Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y, Parker CC, Khoo V, Huddart RA Horwich A & Dearnaley DP (2007) Detection of Occult Spinal Cord Compression with Magnetic Resonance Imaging of the Spine. *Clin Oncol (R Coll.Radiol.)*.

Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, Piers DA & Mensink HJ (2001) Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int*, 88: 226–230.

Yamashita K, Denno K, Ueda T, Komatsubara Y, Kotake T, Usami M, Maeda O, Nakano S & Hasegawa Y (1993) Prognostic-Significance of Bone Metastases in Patients with Metastatic Prostate-Cancer. *Cancer*, 71: 1297–1302.

**ЄАУ СОУ 2013:****4. ДІАГНОСТИКА**

До основних методів діагностики РПЗ відносять ПРД, визначення рівня ПСА сироватки крові та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД). Діагноз ставлять за присутності аденокарциноми в операційному матеріалі, стовпчиках біопсії передміхурової залози або цитологічному заключенні після аспіраційної тонкоіголкової біопсії. Патоморфологічне дослідження також дозволяє стадіювати пухлини.

***4.1. Пальцеве ректальне дослідження (ПРД)***

Більшість ракових пухлинних утворень передміхурової залози розташоване в периферичній зоні і може бути виявлено при ПРД та об'ємі близько 0,2 мл і більше. Підозри, що виникли при ПРД, є абсолютним показанням до біопсії передміхурової залози. Близько 18% всіх хворих РПЗ визначають тільки на підставі підозрілих змін при ПРД незалежно від рівня ПСА [1] (рівень достовірності 2а). Позитивна прогностична цінність у хворих з підозрілою ПРД-картиною і рівнем ПСА більше 2 нг/мл становить 5-30% [2] (рівень достовірності 2а).

***4.2. Простатспецифічний антиген (ПСА)***

Визначення рівня ПСА викликало революцію в діагностиці РПЗ [3]. ПСА є калікреїнподібною сериною протеазою, що продукується виключно епітеліальними клітинами передміхурової залози. У практиці це органоспецифічний, але не раково-специфічний маркер. Таким чином, рівні ПСА можуть бути підвищені при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), простатиті та інших доброякісних захворюваннях. Рівень ПСА як незалежний маркер - кращий предиктор РПЗ, ніж підозрілі знахідки при ПРД і ТРУЗД [4].

Існує багато різних комерційних тест-систем для вимірювання ПСА, але узгоджених міжнародних стандартів не існує [5]. Рівень ПСА – безперервний параметр: чим вище значення, тим більш імовірно існування РПЗ (табл. 4). Це означає, що не існує прийнятих універсальних верхніх меж референсних значень. Установлено, що, незважаючи на низькі рівні ПСА сироватки, у багатьох чоловіків виявляють латентний РПЗ, це підтверджено в недавньому Американському дослідженні з профілактики РПЗ [6] (рівень доказовості 2а). У табл. 4 відображена ймовірність виявлення РПЗ при різних рівнях ПСА-сироватки на підставі даних від 2950 чоловіків з групи плацебо і з низькими значеннями рівня ПСА.

**Таблиця 4. Ризик РПЗ при низьких значеннях ПСА**

<b>Рівень ПСА, нг/мл</b>	<b>Ризик РПЗ,%</b>	<b>Ризик Глісон</b>
0-0,5	6,6	0,8%

0,6-1	10,1	1,0%
1,1-2	17,0	2,0%
2,1-3	23,9	4,6%
3,1-4	26,9	6,7%

Ці результати висувають на перший план важливу проблему про зниження порогового рівня ПСА і виявленні клінічно незначущого РПЗ, який навряд чи може бути небезпечний для життя [7]. В даний час ще немає ніяких довгострокових даних, щоб допомогти встановити оптимальний пороговий рівень ПСА для визначення РПЗ, що не пальпується, але є клінічно значущим РПЗ (рівень доказу 3).

Описано декілька модифікацій ПСА сироватки, які можуть поліпшити специфічність ПСА в його ранній діагностиці. Вони включають: щільність ПСА, щільність ПСА перехідної зони, вікові референсні значення та молекулярні форми ПСА. Однак ці похідні і ізоформи ПСА (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) обмежені в застосуванні у звичайній клінічній практиці і тому не розглядаються у даних рекомендаціях.

#### **4.2.1. Відношення вільний/загальний ПСА (в/з ПСА)**

Відношення в/з ПСА інтенсивно вивчалось і широко застосовувалось в клінічній практиці для диференціального діагнозу ДГПЗ і РПЗ, а також для стратифікації ризику РПЗ у чоловіків з рівнем ПСА в межах 4-10 нг/мл і відсутністю пальпованих утворень при ПРД. У проспективному дослідженні мультицентровий РПЗ був виявлений при біопсії у 56% чоловіків з відношенням в/з ПСА  $<0,1$  і лише у 8% чоловіків з відношенням в/з ПСА  $>0,25$  [8] (рівень доказовості 2а). Однак це співвідношення має бути використано з обережністю, оскільки кілька клінічних та методологічних факторів може впливати на його значення. Наприклад, вільний ПСА нестабільний при температурі  $4^{\circ}\text{C}$  і при кімнатній температурі. Крім того, характеристики аналізу можуть варіювати, а супутня ДГПЗ і великі розміри передміхурової залози можуть приводити до ефекту «розведення» [9]. Слід зазначити, що в/з ПСА не має клінічного значення при рівні ПСА  $>10$  нг/мл і при моніторингу хворих з виявленим РПЗ.

#### **4.2.2. Швидкість збільшення ПСА (ПСА V), час подвоєння ПСА (ПСА-DT)**

Існують дві методики вимірювання ПСА протягом часу:

- швидкість збільшення ПСА (ПСА V), що визначається як абсолютний щорічний приріст ПСА в сироватці (нг/мл на рік) [10] (рівень достовірності 1b);
- час подвоєння ПСА (ПСА-DT), яке вимірює експонентне зростання ПСА сироватки протягом часу і відображає його відносну зміну [11].

Ці дві методики можуть мати прогностичну роль у хворих РПЗ, яким вже проведено лікування [12]. Однак вони обмежено використовуються при діагностиці РПЗ через кілька невирішених проблем, включаючи фоновий стан (загальний об'єм передміхурової залози, ДГПЗ), інтервал між визначеннями ПСА, прискорення/уповільнення ПСА-V і ПСА-DT протягом часу.

Перспективні дослідження не показали, що ці методики можуть надати додаткову інформацію в порівнянні лише із ПСА [13, 14].

#### **4.2.3. Маркерний ген РСА3**

На відміну від серологічних маркерів, обговорюваних вище, РСА3 вимірюють у осаді сечі, отриманому після масажу передміхурової залози [15]. Визначення цього специфічного для РПЗ гена експериментальне. У найближчому майбутньому деякі молекулярні діагностичні тести можуть перейти з лабораторних в клінічну практику [16].

В даний час ні один із згаданих біомаркерів не може використовуватися для рекомендації конкретному хворому відносно визначення показань до виконання біопсії передміхурової залози і виключення РПЗ.

#### **4.3. Трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД)**

Класична картина наявності гіпоехогенної ділянки в периферичній зоні передміхурової залози зустрічається не завжди [17]. ТРУЗД сірої шкали не виявляє ділянки РПЗ з високою надійністю. Заміна традиційної систематичної біопсії направленою біопсією з підозрілих ділянок непродуктивна. Однак додаткові біопсії підозрілих ділянок можуть виявитися корисними.

#### **4.4. Біопсія передміхурової залози**

##### **4.4.1. Первинна біопсія**

Показання до біопсії передміхурової залози повинні визначатися на підставі рівня ПСА та/або підозри на наявність РПЗ при ПРД. Також необхідно враховувати вік хворого, потенційні супутні захворювання (індекс ASA і індекс Charlson Comorbidity) і можливі ускладнення процедури.

Вперше виявлений рівень ПСА не повинен призводити до негайної біопсії. Рівень ПСА має бути повторно визначений через кілька тижнів на тому ж самому апараті при стандартних умовах, тобто відсутності напередодні взяття аналізу еякуляції і маніпуляцій на залозі, катетеризації сечового міхура, цистоскопії, трансуретральної резекції (ТУР) та інфекції сечових шляхів, в тій же самій діагностичній лабораторії, використовуючи той же самий метод [18, 19] (рівень достовірності 2а).

##### **4.4.2. Повторна біопсія**

До основних показань відносять зростаючий та/або постійно підвищений рівень ПСА, підозрілі результати ПРД та атипову малу проліферацію (Atypical small acinar proliferation - ASAP), виявлену при первинній біопсії. Оптимальні тимчасові проміжки виконання повторної біопсії не визначені й залежать від гістологічного результату первісної ASAP-біопсії та постійної підозри на РПЗ (високий або значно підвищений ПСА, підозріла картина при ПРД, сімейний анамнез). Чим пізніше виконана повторна біопсія, тим вище відсоток виявленого РПЗ [21]. Простатичну інтраепітеліальну неоплазію (СІН) високого ступеня більше не вважають абсолютним показанням для повторної біопсії [22] (рівень достовірності 2а).

Повторна біопсія повинна бути виконана на підставі інших клінічних параметрів, таких як результати ПРД і рівень ПСА. Якщо ПН визначається в декількох біоптатах, це повинно стати причиною для ранньої повторної біопсії.

#### **4.4.3. Сатураційна біопсія**

Частота РПЗ, виявленого при повторній сатураційній біопсії, становить від 30 до 43% і залежить від числа біопсійних стовпчиків, отриманих під час попередніх біопсій [23] (рівень достовірності 2a). У деяких ситуаціях сатураційна біопсія може бути виконана промежинним доступом. Це дозволяє виявити до 38% додаткових випадків РПЗ. Одним з недоліків є висока частота (10%) затримки сечовипускання (3D-стереотаксична біопсія) [24] (рівень достовірності 2b).

#### **4.4.4. Зони взяття зразків і кількість точок**

При первинній біопсії зони взяття зразків повинні розташовуватися як можна більше латерально і дозадю в периферичних відділах передміхурової залози. Додаткові зразки повинні бути отримані з підозрілих ділянок при ТРУЗД/ПРД, також точки їх взяття повинні обиратися індивідуально.

Секстантну біопсію більше не вважають адекватною. При об'ємі передміхурової залози 30-40 мл необхідно брати принаймні 8 біопсійних стовпчиків. Збільшення числа стовпчиків більше 12 не приносить істотних додаткових переваг [25] (Рівень достовірності 1a). Британське дослідження з діагностики та лікування РПЗ (British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study) рекомендувало виконання 10-точкової біопсії [26] (рівень достовірності 2a).

#### **4.4.5. Діагностична трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУР ПЗ)**

Використання діагностичної ТУР ПЗ замість повторної біопсії має мале значення і відсоток виявлення РПЗ становить не більше 8, що робить її поганим інструментом для діагностики РПЗ [27] (рівень достовірності 2a).

#### **4.4.6. Біопсія сім'яного горбика**

Показання для біопсій сім'яного горбика в даний час ще не визначені. При рівнях ПСА > 15-20 нг/мл біопсія сім'яного горбика корисна, тільки у випадку якщо результат буде мати вирішальний вплив на лікування, тобто виключить радикальне видалення передміхурової залози чи радикальну променевою терапію внаслідок залучення сім'яних міхурців до пухлинного процесу. При рівнях ПСА > 15-20 нг/л вірогідність виявлення пухлини в сім'яних міхурцях становить близько 20-25% [28] (рівень достовірності 2a).

#### **4.4.7. Біопсія перехідної зони**

Біопсія перехідної зони (ПЗ) під час первинної біопсії забезпечує дуже низький відсоток виявлення РПЗ, та вона має виконуватися при повторній біопсії [29] (рівень достовірності 1b).

#### 4.4.8. Антибіотики

В даний час використовують пероральні або внутрішньовенні антибіотики. Оптимальні дозування та час лікування варіюють. Препаратами вибору є фторхінолони (ципрофлоксацин та офлоксацин) [30] (рівень достовірності 1b).

#### 4.4.9. Місцева анестезія

На сучасному етапі використовують перипростатичну блокаду, виконану під контролем ультразвуку [31] (рівень достовірності 1b). Не має значення, де буде знаходитися депо анестетика, - в області верхівки або основи передміхурової залози. Інтраректальні інстиляції місцевого анестетика менш бажані в порівнянні з перипростатичною блокадою [32] (рівень достовірності 1b).

#### 4.4.10. Тонкоголкова аспіраційна біопсія

Тонкоголкова аспіраційна біопсія не така ефективна, як трансректальна біопсія під контролем ТРУЗД, переважно через відсутність патоморфологів, що спеціалізуються на цитології. Більш того, трансректальна біопсія під контролем ТРУЗД надає більше інформації про поширеність пухлини.

#### 4.4.11. Ускладнення

Частота ускладнень невисока (табл. 5) [33]. До незначних ускладнень відносять макрогематурію та гемаспермію. Про серйозні інфекції після біопсії повідомляють в < 1% випадків. Збільшення числа виконаних біопсій за останній час не збільшило частоту серйозних ускладнень, що потребують лікування. Аспірин в низьких дозах більше не є абсолютним протипоказанням [34] (Рівень достовірності 1b).

**Таблиця 5. Відсоток ускладнень в залежності від числа точок \***

•Ускладнення біопсії,	%
• Гемоспермія	37,4
• Кровотеча з уретри, сечового міхура (> 1 дня)	14,5
• Лихоманка	0,8
• Уросепсис	0,3
• Кровотеча з прямої кишки	2,2
• Затримка сечовипускання	0,2
• Простатит	1,0
• Епідідіміт	0,7
* Адаптовано з Рекомендацій NCCN, версія 1.2007 р. (33).	

#### **4.5. Морфологічне дослідження пункційних біопатів передміхурової залози**

##### **4.5.1. Макроскопічне дослідження та обробка**

Пункційні біопати передміхурової залози, що взяті з різних ділянок, звичайно повинні надсилатися в патоморфологічне відділення в окремих пробірках та оброблятися в окремих контейнерах. Перед обробкою записують кількість стовпчиків у пробірці і довжину кожного зразка. Існує значна кореляція між довжиною біопсійного стовпчика передміхурової залози в гістологічному препараті і відсотком виявленого РПЗ [35]. Для досягнення оптимального сплюснення і вирівнювання індивідуальні стовпчики поміщають максимум по три стовпчики у блок і використовують губки або папір для утримання стовпчиків витягнутими і рівними [36, 37]. Для оптимізації виявлення маленьких вогнищ пухлини блоки повинні бути нарізані на трьох рівнях [38]. Це може допомогти, якщо проміжні ділянки тканини вже зафіксовані в блоці, проте в деяких випадках додатково необхідна імунногістохімія.

##### **4.5.2. Мікроскопічне дослідження та складання висновку**

Діагноз РПЗ заснований на гістологічному дослідженні. Однак імунногістохімічне дослідження також може бути корисним [39, 40]. При підозрі на утворення залозистої тканини використовують допоміжні методики забарвлення матеріалу (наприклад, забарвлення базальних клітин) і оцінку додаткових (глибших) зрізів [38, 40]. Для підозрілих вогнищ у біопсійному матеріалі діагностична невпевненість може вирішуватися консиліумом або при необхідності консультаціями відповідних спеціалістів [39]. При складанні гістологічного висновку по біопсії передміхурової залози використовують коротку ясну термінологію [37] (табл. 6) і уникають наступних термінів: «Атипія», «атипові залози» або «можливо злоякісний».

**Таблиця 6. Діагностичні терміни, які використовуються при складанні гістологічного висновку при біопсії передміхурової залози:\***

- Доброякісна/негативна по наявності злоякісності. Якщо можливо, включайте опис (наприклад, атрофія). Хронічне запалення також може бути додано (додатково);
  - Активне запалення, негативний за наявністю злоякісності;
  - Атипова аденоматозна гіперплазія/аденоз, немає даних із злоякісності;
  - Гранульоматозне запалення, негативне за наявністю злоякісності;
  - Висока ППН, негативна за наявністю аденокарциноми;
  - Висока ППН з нетиповими залозами, підозрілими за наявністю аденокарциноми;
  - Ділянка атипових залоз, підозрілих за наявністю аденокарциноми;
  - Аденокарцинома.
- \* За Van der Kwast, 2003 [36].

Для кожної ділянки біопсії вказують пропорцію позитивних стовпчиків з аденокарциномою і кількість балів за Глісоном, використовуючи систему, прийняту в 2005 р. [41]. Згідно з поточною міжнародною угодою оцінка (модифікована) за Глісоном ракових утворень, виявлених при біопсії передміхурової залози, складається з оцінки домінуючого (найбільш часто зустрічається) компоненту пухлини і найбільш злоякісного компоненту незалежно від його розповсюдження (Без 5% правила). Коли пухлина значною мірою складається з клітин IV/V ступеня градації, визначення малої частки (<5% аденокарциноми) градації 2 або 3 бали за Глісоном повинно бути проігноровано. Сума за шкалою Глісона 4 бали і менше не повинна вказуватися в заключенні при біопсії передміхурової залози [41]. Необхідно повідомляти про наявність високої ПН і екстрапростатичного розповсюдження. У доповнення до інформації щодо кожного біопсійного стовпчика необхідно представляти сумарний бал за шкалою Глісона, заснований на результатах індивідуальних біопсійних зразків. Також, зазвичай, повідомляють про присутність периневральної інвазії, навіть при протиріччях щодо її повноцінності як прогностичного фактора несприятливого перебігу захворювання [42, 43]. Пропорція (%) або довжина (мм) пухлинного вогнища в біопсійній стовпчиках корелює з об'ємом пухлини, екстрапростатичним розповсюдженням і прогнозом після радикальної простатектомії [43-45] і тому має бути вказана. Загальна довжина (мм) і відсоток пухлинного ураження в біопсійному матеріалі має таке ж прогностичне значення [46].

Ступінь розповсюдження єдиного маленького вогнища аденокарциноми, розташоване лише в одному біопсійному стовпчику, повинно бути точно описане (наприклад, < 1 мм або < 1%), оскільки це може стати показом для вибору терапії. За даними деяких досліджень, виявлення аденокарциноми < 3 мм в одному біоптаті з оцінкою за шкалою Глісона 5-6 можна вважати клінічно незначущим РПЗ [47-49]. Про біопсію передміхурової залози, патоморфологічні матеріал якої не містить залозистої тканини передміхурової залози, можна давати висновок, як про неадекватну для діагностики, за винятком стадіюючих біопсій.

У недавньому дослідженні оцінили зміни прогностичних груп для звичайної і модифікованої шкали за Глісоном [50]. Оцінку провели на підставі 172 тонкогілкових біопсій передміхурової залози, виконаних у хворих, яким згодом виконували радикальну простатектомію (РПЕ). Виділили чотири прогностичні групи на підставі оцінки за шкалою Глісона: 2-4, 5-6, 7 і 8-10 балів. Для перевірки дискримінаційної сили модифікованої шкали порівнювали час із біохімічним в кожній прогностичній групі згідно зі старою і модифікованою шкалою Глісона. Найбільший вплив на рекомендації Міжнародного товариства урологічних патоморфологів для шкали Глісона надав вторинний зразок, який мав найнижчий відсоток відповідності і тому був змінений у бік більш високої прогностичної групи за Глісоном.

46 (26,7%) з 172 пацієнтів, яким змінили прогностичну групу за Глісоном на більш високу, мали більш високий доопераційний рівень ПСА, більш



поширену пухлину, позитивний хірургічний край і більш поширену патоморфологічну стадію. У цій серії перегляд оцінки за шкалою Глісона виявив більше хворих агресивної прогностичної групи з оцінкою 8-10 балів за шкалою Глісона, у яких після РПЕ час без біохімічного прогресування був значно коротший (log rank  $p = 0,011$ ). Отримані дані підтвердили, що рекомендації Міжнародного товариства урологічних патоморфологів корисні і що вони вдосконалили стандартну шкалу за Глісоном.

#### **4.6. Гістологічне дослідження зразків після РПЕ**

##### **4.6.1. Обробка зразків після РПЕ**

Гістологічне дослідження зразків після РПЕ надає необхідну інформацію про патоморфологічну стадію, ступінь диференціювання та стан хірургічного краю. Маса і вимірювання зразків реєструють перед парафінізацією в процесі гістологічної обробки. Для кращої оцінки локалізації, мультифокальності та гетерогенності раку рекомендується, щоб зразки після РПЕ парафінізувалися повністю.

Однак з метою зниження вартості в якості стандартного методу використовують часткову парафінізацію, особливо для препаратів великого розміру ( $> 60\text{г}$ ). Самим приймальним методом вважається повна парафінізація задньої (дорсальної) частини передміхурової залози в комплексі з передньомедіальними лівою та правою поверхнями. В порівнянні з методом повної парафінізації за допомогою часткової парафінізації діагностують 98% ракових утворень передміхурової залози з оцінкою за шкалою Глісона  $\geq 7$  балів і точне стадіювання в 96% випадків [51].

Після доставки препарату в гістологічну лабораторію увесь зразок забарвлюють чорнилом для оцінки хірургічного краю. До проведення нарізки зразок фіксують в буферизованому формаліні, оскільки нарізка викликає деформацію тканини. Належна фіксація досягається зануренням зразків після РПЕ у фіксуючий розчин на декілька днів. Фіксація може бути поліпшена введенням формаліну з використанням 21-поділкових шприців, що забезпечують більш гомогенну фіксацію і виготовлення зрізів після 24 год [52]. Після фіксації верхівку видаляють і розсікають сагітальними або радіальними розрізами; метод тонкої нарізки не рекомендується [53]. Сагітальна нарізка шийки сечового міхура є факультативною методикою. Частину матеріалу, що залишилася після РПЕ нарізають в поперечному напрямку з 3-4 міліметровим кроком і перпендикулярно до задньої поверхні. Отримані блоки тканини можуть бути парафінізовані та оброблені як цілі, так і після квадратної нарізки. Обробка цілого блоку тканин забезпечує кращу топографічну візуалізацію раку і більш швидке гістологічне дослідження. Проте це більш трудомістка і дорожка методика, що вимагає спеціалізованого устаткування і персоналу. Хоча нарізка цілого блоку тканин може бути необхідна для дослідження, її переваги не переважають її незручності для рутинного застосування.

**Короткі рекомендації:**

- Краща повна парафінізація матеріалу після РПЕ і нарізка, як звичайно (квадратами), або обробка цілого блоку тканин;
- Вся поверхня зразків після РПЕ повинна бути пофарбована чорнилом перед нарізкою для оцінки стану хірургічного краю;
- Верхівка повинна досліджуватися окремо, використовуючи конусний метод з сагітальною або радіальною нарізкою.

**4.6.2. Складання висновку про зразки після РПЕ**

Гістологічний висновок надає цінну інформацію про прогностичні параметри, важливі для прийняття клінічних рішень.

Гістологічний висновок включає:

- типування (>95% РПЗ представлено звичайними - ацинарними аденокарциномами);
- оцінку за шкалою Глісона;
- стадіювання і стан хірургічного краю;
- по можливості місце розташування, довжина і сторону екстрапростатичного розповсюдження або інвазії сім'яних міхурців, місце розташування і протяжність позитивного хірургічного краю;
- додаткову інформацію по мультифокальність, діаметр домінуючої пухлини і зональне положення (перехідна зона, периферична зона, передня поверхня) домінуючої пухлини.

Рекомендовано сукупність даної інформації надавати у вигляді зведеного звіту або переліку даних для кожного зразка після РПЕ (табл. 7). Зведений звіт по хірургічних зразках призводить до більш прозорого та повного патоморфологічного заключення [54].

**4.6.2.1. Оцінка за шкалою Глісона**

Ступінь диференціювання звичайних простатичних аденокарцином з використанням (модифікованої) шкали Глісона [41] є сильним прогностичним фактором клінічної поведінки пухлинного процесу та відповіді на лікування. Тому оцінка за шкалою Глісона є одним з параметрів, включених у номограми, що передбачають ризик розвитку рецидиву після РПЕ [55].

**4.6.2.2. Інтерпретація оцінки за шкалою Глісона**

Оцінка за шкалою Глісона - це сума найбільш поширеної гістологічної градації і наступною за частотою (за об'ємом) градації диференціювання за Глісоном. Якщо присутня лише одна градація, первинний бал дублюється. Якщо градація включає  $\leq 5\%$  об'єму раку, то вона не входить до суми балів за Глісоном (5% правило). Обидві гістологічні градації (первинну і вторинну) необхідно вказувати на додаток до суми балів за Глісоном (наприклад, сума балів за шкалою Глісона 7 [4 + 3]). Загальний бал за Глісоном дається у разі множинних пухлин, але окреме вогнище пухлини з більш високою гістологічною градацією також повинно бути згаданим. Третинна градація за

шкалою Глісона 4 або 5 балів, особливо якщо вона становить більше 5% від обсягу РПЗ, є несприятливим чинником прогнозу біохімічного рецидиву. На додаток до суми балів за Глісоном необхідно також повідомляти про присутність третинної гістологічної градації та її приблизну пропорцію від обсягу раку [56].

**Таблиця 7. Приклад зведеного звіту за зразками після РПЕ**

**Гістологічний тип:**

Тип раку (наприклад: звичайний, ацинарний, протоковий і т.д.).

**Гістологічна ступінь (бал):**

Первинна (переважна) ступінь;

Вторинна ступінь;

Третинна ступінь (якщо можливо);

Сума балів за шкалою Глісона;

Приблизний відсоток оцінок за шкалою Глісона 4 або 5 балів (факультативно).

**Кількісне визначення пухлини (факультативно):**

Відсоток залучення передміхурової залози;

Розмір пухлини домінуючого вузла (якщо ідентифіковано), найбільший розмір у міліметрах.

**Патоморфологічне стадіювання (pTNM):**

Наявність екстрапростатического розповсюдження (місцева та широка);

Якщо присутня, вкажіть місце розташування;

Наявність інвазії сім'яного горбика;

Якщо такі є: регіонарні лімфатичні вузли:

- Місце розташування;

- Число видалених лімфатичних вузлів;

- Кількість задіяних лімфатичних вузлів.

**Хірургічний край**

Наявність раку в краї;

Якщо присутній визначити місце розташування, екстра-або інтрапростатичтне.

**Інше:**

Якщо ідентифіковано: наявність інвазії судин;

Розташування (сторона, зона) домінуючої пухлини (факультативно); -

Периневральная інвазія (факультативно);

Якщо присутня: визначити екстра-або інтрапростатична.

**4.6.2.3. Визначення екстрапростатичного розповсюдження**

Для патоморфологічного стадіювання РПЗ рекомендується використовувати TNM-класифікацію Міжнародного протиракового товариства

(UICC) [53, 57]. Вона дозволяє оцінювати анатомічну поширеність раку, яка може бути (наприклад, стадія pT3) чи не бути (наприклад, стадія pT2) прогностичним чинником.

Екстрапростатичне поширення - це термін, рекомендований до застосування у разі присутності пухлини поза межами передміхурової залози. Екстрапростатичне поширення визначають як рак, який розповсюджується в перипростатичну жирову тканину або виходить за межі капсули залози, наприклад, в судинно-нервовий пучок або на передню поверхню предміхурової залози. Необхідно повідомляти не тільки про місцезнаходження, а й про ступінь екстрапростатичного розповсюдження, оскільки інвазія за межі капсули пов'язана з ризиком місцевого рецидивування [58, 59]. Ніяких відомих і прийнятих міжнародних визначень термінів «фокальна» і «нефокальна» або «поширена екстрапростатична екстензія» не існує. Одні автори описують фокальну екстрапростатичну екстензію як «кілька залоз» [60] або розповсюдження менш ніж в одному полі високої роздільної здатності [59], у той час як інші вимірюють глибину розповсюдження в міліметрах [61]. В даний час вважають клінічно корисним вимірювати ступінь екстрапростатичної екстензії (наприклад, менше або більше ніж 1 поле високої роздільної здатності або 1 мм).

Погодження, як визначити екстрапростатичну екстензію в ділянці верхівки передміхурової залози, не існує. У даному випадку поширення в скелетні м'язи не означає екстрапростатичного розповсюдження і постановка діагнозу стадії pT4 для верхівки передміхурової залози неможлива. Для шийки сечового міхура мікроскопічне залучення маленьких волокон гладких м'язів не прирівнюється до інвазії стінки сечового міхура [62]. Деякі автори вважають, що проростання пухлини у великі пучки гладких м'язів - це груба інвазія [63] або позитивний край за шийці сечового міхура, що еквівалентно стадії pT4 процесу [64].

#### **4.6.3. Обсяг РПЗ**

Прогностична цінність визначення обсягу РПЗ в матеріалі після РПЕ сумнівна, що підтверджується кількома суперечливими дослідженнями, що демонструють або спростовують її незалежне прогностичне значення [59, 65-68]. Однак значення обсягу РПЗ в 0,5 мл залишається важливим параметром у діагностиці клінічно неважливого РПЗ [65]. Крім того, продовжується удосконалення методів візуалізації передміхурової залози, що дозволяє проводити більш точні вимірювання об'єму раку перед хірургічним лікуванням. Виходячи з цього, можна порекомендувати, по можливості, вказувати в міліметрах найбільші розміри домінуючого пухлинного вузла.

#### **4.6.4. Стан хірургічного краю**

Стан хірургічного краю - це незалежний фактор ризику за біохімічним прогресування. Якщо можливо, то надають повну інформацію про стан хірургічного краю: позитивну, якщо клітини пухлини знаходяться в зіткненні з чорнилом на поверхні зразка, і негативну - якщо немає. Хірургічний край негативний, якщо клітини пухлини дуже близькі до пофарбованої чорнилом

поверхні краю [66] або коли вони на поверхні тканини, не пофарбованої чорнилом. Стан хірургічного краю неможливо оцінити, якщо тканина має серйозні пошкодження (зазвичай у верхівці) [69]. Стан хірургічного краю не залежить від патоморфологічної стадії, і позитивний край не свідчить про екстрапростатичне розповсюдження [70]. Для доказу взаємозв'язку між поширеністю позитивного краю і ризиком рецидиву недостатньо даних [59]. Однак рекомендується вказувати деякі признаки (мульти) фокальності та поширення позитивного краю наприклад, лінійне поширення в міліметрах або число блоків з позитивним краєм).

#### **4.6.5. Інші фактори**

Згідно з твердженнями Колегії американських патоморфологів [71] додаткові потенційні біомаркери, такі як: периневральна інвазія, нейроендокринне диференціювання, мікросудинна щільність, круглість ядра, структура хроматину, інші каріометричні фактори, маркери проліферації, похідні ПСА та інші фактори (онкогени, гени-супресори пухлини, гени апоптозу і т.д.), недостатньо вивчені, щоб демонструвати їх додаткове прогностичне значення і клінічне застосування поза стандартною клінічною практикою (категорія III).

**Коментар робочої групи:** В Україні обстеження на PSA-3 не проводиться

#### **4.7. Література**

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42(4):365-74.(level of evidence: 2a)

2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835—9. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696>

3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909—16.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609>

4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>

5. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L, Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>

6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>

7. Stamey TA, Freiha FS, McNeal J, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>

8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange Ph, Subong EN, Parson RE, Gasior Gh, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>

9. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79(1):104—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733>

10. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215-20. (level of evidence: 1b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>

11. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71(6):2031—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277>

12. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008;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;54(5):976—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768>

14. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008;64(2):291—302 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749>

15. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA: DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15; discussion 15—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>

16. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008;10(1):44—69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470278>

17. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170(3 Pt 1):609—15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644656>
18. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003;289(20):2695—700. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771116>
19. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52(1):59—64. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>
20. Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B, Federico G, Martini M, Pansadoro V. Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology* 2003;61(5):961-6. (level of evidence: 1b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736016>
21. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):820—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
22. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173(1):70-2. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
23. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI. high incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50(3):498—505. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>
24. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1376-81. (level of evidence: 2b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636>
25. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175(5):1605—12. (level of evidence: 1a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
26. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *health Technol Assess* 2003;7(14):1-88. (level of evidence: 2a) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
27. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*

2003;62(5):883-7. (level of evidence: 2a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>

28. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996;48(5):757—61. (level of evidence: 2a)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>

29. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, Rehder P, Horninger W, Bartsch G, Frauscher F. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005;48(6):916—21. (level of evidence: 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>

30. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85(6):682—5. (level of evidence: 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>

31. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002;41(5):508—14; discussion 514. (level of evidence: 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>

32. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004;22(4):281—4. (level of evidence: 1b)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224>

33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V.2.2007. Page: PROSD-A, 3.

34. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Barbone F, Selli C. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urol* 2007;70(3):501—5. (level of evidence: 1b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919>

35. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, Bostwick DG. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002;59(5):698—703.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>

36. Van der Kwast Th, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF; Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003;56(5):336—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719451>

37. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, Mairinger T. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Gum Pathol* 2000;31(9):1102—7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578>



38. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998;109(4):416—22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395>

39. 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;123(8):687—92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224>

40. 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;130(6):835—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037>

41. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>

42. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999;54(6):1039—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604705>

43. Sebo TJ, Chevillat JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001;91(11):2196—204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602>

44. Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002;167(5):2032—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432>

45. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Dorey F, Aronson WJ; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2215—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788>

46. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Begin LR, Humphrey PA, Bismar TA. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008;53(2):177—83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501>

47. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004;45(1):36—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667513>

48. Postma R, de Vries Sh, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schroder Fh, van der Kwast Th. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2

screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer* 2005;103(4):708—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648082>

49. Trpkov K, Gao Y, Hay R, Yimaz A. No residual cancer on radical prostatectomy after positive 10-core biopsy: incidence, biopsy findings, and DNA specimen identity analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(6):811—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740032>

50. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180(2):548-52; discussion 552—3.

51. 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;32(5):494—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367>

52. Ruijter ET, Miller GJ, Aalders TW, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Boon ME. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed-II MPC Study Group. *J Pathol* 1997;183(3):369—75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995>

53. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>

54. Chan NG, Duggal A, Weir MM, Driman DK. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg* 2008;51(4):284—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652>

55. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>

56. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007;8(5):411—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898>

57. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004;17(3):349—59.

58. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29(8):856—62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712429>

59. Marks M, Koch, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar B, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Human Pathology* 2007;38(8):1207—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720>

60. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993;150(1):135—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422>

61. Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):311—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778>

62. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004;64(3):551—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591>

63. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast Th. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000;51(5):423—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612>

64. Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, Renshaw AA, Wheeler TM; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(7):936—46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831046>

65. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163(4):1155—60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486>

66. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:34—63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>

67. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004;172(2):508—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716>

68. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-vandeKaa CA. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008;26(3):237—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988>

69. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast Th, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, Fleshner NE, Cheung C, Belanger EC, Amin MB, Boccon-Gibod L, Bostwick DG, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, Jones EC, Montironi R, Moussa M, Sweet JM, Trpkov K, Wheeler TM, Srigley JR. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2008;32(10):1503—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939>

70. 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;32(8):1201—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>

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

## 5. Стадіювання

Для первинної оцінки поширеності РПЗ зазвичай виконують ПРД, визначають ПСА, остеосцинтиграфію, доповнені комп'ютерною (КТ), магнітно-резонансною томографією (МРТ) та рентгенографією грудної клітини в окремих ситуаціях.

### 5.1. Т-стадія

Перший рівень - оцінка місцевої стадії пухлини, де різниця між розташуванням пухлини усередині (Т1-Т2) та поза капсулою (Т3-Т4) має найбільший вплив на лікувальну тактику. ПРД часто недооцінює поширеність пухлини, позитивна кореляція між ПРД і патоморфологічною стадією пухлини знайдена менш ніж у 50% випадків [1]. Однак більш ретельне дослідження для адекватного Т-стадіювання рекомендують тільки в окремих випадках, коли точне стадіювання безпосередньо впливає на вибір лікувальної тактики.

Рівні ПСА сироватки збільшуються з поширеністю стадії. Однак при вимірі рівня ПСА у конкретного пацієнта він має обмежену здатність в точності прогнозу заключної патоморфологічної стадії. Через те що ПСА продукується як доброякісною, так і злроякісною тканиною передміхурової залози, прямого зв'язку між концентрацією ПСА сироватки як клінічною та патоморфологічною стадією [2-4] пухлини немає. Як було доведено, комбінація рівня ПСА сироватки, диференціювання за шкалою Глісона за даними біопсії передміхурової залози і клінічної Т-стадії більш корисна в прогнозі заключної патоморфологічної стадії, ніж кожен з цих параметрів окремо [5].

Можливості молекулярних форм ПСА в прогнозі Т-стадії суперечливі. Як виявилось, відсоток вільного ПСА сироватки не в змозі передбачити ймовірність локалізованого процесу в загальній популяції, проте він може значно прогнозувати шанс на виявлення інтракапсулярної пухлини при

патоморфологічному дослідженні в групі хворих з нормальними результатами ПРД і діапазоном загального ПСА 4,1-10,0 нг/мл [6]. Загальний і комплексний ПСА (в комплексі з антихімотрипсином, PSA-АСТ) можуть перевершувати свої похідні у прогнозуванні післяопераційної патоморфологічної стадії, але це не виправдовує заміну загального ПСА на комплексний в номограмі Партина [7]. Перш ніж будь-яка форма ПСА буде використовуватися як окрема методика для стадіювання РПЗ, необхідне проведення великих мультицентрових досліджень.

Найбільш часто для візуалізації ПЗ використовують ТРУЗД. Однак пухлинні візуалізуються лише в 60% випадків, в інших випадках пухлинні зміни не визначають у зв'язку з їх ехогенністю. Комбінація ПРД і ТРУЗД у виявленні місцевопоширеного (Т3а) пухлинного процесу ефективніше, ніж кожен з цих методів окремо [8]. За допомогою ТРУЗД неможливо з достатньою точністю діагностувати екстракапсулярну інвазію пухлини, у зв'язку з чим даний метод не може бути рекомендований, як рутинний метод дослідження при стадіюванні пухлинного процесу місцевого розповсюдження. Так, близько 60% місцево-поширених пухлин (Т3) не буде виявлено при доопераційному ТРУЗД [9] (рівень достовірності 3).

Тривимірне ультразвукове дослідження (3D-US) - це неінвазивний метод візуалізації солідних утворень з діагностичною точністю, що досягає 91% [10]. Декілька модифікацій 3D ТРУЗД в режимі сірої шкали в даний час вивчається. Найбільшою чутливістю при діагностиці поширеності РПЗ має кольорове доплерівське дослідження з контрастним підсиленням. Так, наявність або відсутність підсилення судинного малюнку (vessels crossing) в області капсули ПЗ є достовірним прогностичним чинником наявності або відсутності екстракапсулярної інвазії пухлини [11,12]. Нажаль, вірогідність дослідження напряму залежить від фахівця, що його виконує. Таким чином, диференційний діагноз між стадією Т2 і Т3 пухлинного процесу не може бути заснований тільки на даних ТРУЗД [13, 14].

До того ж у мультицентровому дослідженні, ТРУЗД не було більш точним предиктором локалізованого процесу, ніж ПРД [15]. Ці дані підтверджені іншим великим дослідженням, у якому також не отримано значної переваги використання ТРУЗД в порівнянні з ПРД [16].

Пухлинна інвазія сім'яних міхурців є предиктором місцевого рецидиву захворювання і генералізації процесу. Біопсія сім'яних міхурців на етапі доопераційного обстеження може підвищувати точність клінічного стадіювання [17], однак вона не може бути рекомендована усім хворим РПЗ і повинна бути виконана пацієнтам з наявністю ризику пухлинного ураження сім'яних міхурців, що дозволить на доопераційному етапі скорегувати лікувальну тактику. Кандидатами на біопсію сім'яних міхурців є хворі з клінічною стадією більше Т2 і рівнем ПСА > 10 нг/мл [18, 19].

У хворих з наявністю пухлини в біоптатах з основи передміхурової залози підвищує ймовірність отримання позитивної біопсії з сім'яних міхурців [20]. Рівень ПСА, клінічна стадія, диференціювання пухлини за шкалою Глісона (отримана при біопсії передміхурової залози) є незалежними

прогностичними чинниками патоморфологічної стадії після РПЕ. З досліджуваних при біопсії передміхурової залози показників відсоток пухлинної тканини в біопсійному матеріалі є сильним предиктором наявності позитивного хірургічного краю, інвазії сім'яних міхурців і екстракапсулярної інвазії [21]. Кількість позитивних біоптатів є незалежним прогностичним фактором екстракапсулярного поширення пухлини, наявності позитивного хірургічного краю та лімфогенного метастазування [22].

При мультиваріантному аналізі найбільш значущими прогностичними факторами ймовірності наявності екстракапсулярної інвазії, з одного боку, були середній відсоток позитивних біоптатів 15% і більше в усьому зразку, і середній відсоток позитивних біоптатів 15% і більше в матеріалі з однієї частки. При використанні цих двох факторів позитивна прогностична цінність моделі становила 37%, негативна - 95%. Висока негативна прогностична цінність даної методики дозволяє виділяти хворих, яким можливе виконання нервозберегаючих хірургічних втручань [23]. До того ж необхідно враховувати диференціювання пухлини по шкалі Глісона, оскільки диференціювання пухлини у 70% хворих локалізованим РПЗ складає  $\leq 6$  [24].

КТ та МРТ в даний час є стандартними високотехнологічними методами обстеження і можуть бути використані для оцінки місцевого розповсюдження пухлинного процесу, проте жоден з цих методів не є обов'язковим і повністю достовірним [25-27]. Ендоректальна МРТ (е-МРТ) дозволяє з більшою точністю діагностувати місцеве поширення пухлинного ураження і доповнює існуючу клінічну картину завдяки виявленню змін просторового характеру зональної анатомії передміхурової залози і молекулярних змін [28]. Якість діагностики та візуалізація достовірно лише при використанні е-МРТ при порівнянні з рутинним МРТ-дослідженням [29]. Комплексна оцінка результатів ПРД, мультифокальної біопсії передміхурової залози, е-МРТ-дослідження (в інтерпретації досвідченого спеціаліста) дозволяє більш точно визначати місцеву поширеність пухлинного процесу [30], особливо наявність екстракапсулярної екстензії (ЕЕ) і інвазії сім'яних міхурців [31-33]. Результати е-МРТ можуть полегшити рішення про збереження або резекцію кавернозних судинно-нервових пучків під час хірургічного втручання [34]. Також е-МРТ дозволяє більш точно оцінити ймовірність наявності пухлинної інвазії сім'яних міхурців [35]. Основними ознаками, що дозволяють виявити охоплення сім'яних міхурців пухлинним процесом є: низька інтенсивність сигналу при дослідженні порожнини незмінених сім'яних міхурців і порушення їх архітекtonіки при пухлинному ураженні. Поєднання даних е-МРТ, наявності ЕЕ і пухлинного ураження основи передміхурової залози є достовірним чинником прогнозу інвазії сім'яних міхурців [35, 36].

Значення результатів е-МРТ є також вагомим при оцінці ймовірності наявності локалізованого РПЗ у хворих всіх груп ризику, вони враховуються в різних номограмах, та використовуються при стадіюванні. Найбільш значущі результати е-МРТ у хворих проміжного і високого ризику [36]. Поєднання динамічної контрастно-посиленої МРТ і T2-зваженої томографії дозволяє більш точно визначити наявність ЕЕ і поліпшити результати стадіювання РПЗ в

порівнянні з кожним з цих досліджень окремо [38] (рівень достовірності 3). Магнітно-резонансна спектроскопічна томографія (МРСТ) дозволяє оцінити метаболізм пухлини за рахунок накопичення цитрату, холіну, креатиніну і поліаміназ в пухлинних клітинах. Відмінності в накопиченні хімічних метаболітів в незмінній і пухлинній тканині дозволяють оцінювати пухлинні зміни в периферичних зонах передміхурової залози, підвищують точність виявлення ЕЕ фахівцями, що не мають достатнього досвіду, і знижують кількість інтерпретацій візуалізованих ними через трансформаційні зміни [39]. Крім того, виявлена кореляція між інтенсивністю метаболізму в пухлинній тканині та диференціюванням пухлини за шкалою Глісона (за даними патоморфологічного дослідження), можливо, може бути використана для оцінки агресивності РПЗ [40].

Незважаючи на показану точність і значущість e-MPT та МРСТ для уточнення поширення та локалізації РПЗ, e-MPT має кілька обмежень, що заважає її впровадження в широку практику. До таких причин належать: геморагічні та запальні зміни після біопсії передміхурової залози та кількісно не визначені, але значимі відмінності в трактуваннях фахівцями візуалізованих змін, недооцінка або переоцінка ними поширеності пухлинного процесу (рівень достовірності 3). Загальна точність  $^{11}\text{C}$ -choline позитронної емісійної томографії (ПЕТ) у визначенні місцевого поширення пухлини (Pt2 і pT3-4) складає 70%. ПЕТ має тенденцію до заниження стадії процесу, що зменшує її значимість при виробленні плану лікування у хворих з клінічно локалізованим РПЗ, особливо при плануванні виконання нервозберегаючої РПЕ [41] (рівень достовірності 2b).

## 5.2. N-стадія

N-стадія повинна бути встановлена лише у тих випадках, коли її визначення має значення для розроблення тактики лікування. Зазвичай її визначають у хворих, яким у подальшому планують радикальне лікування. Високий рівень ПСА, клінічна стадія T2b- T3, низька диференціація пухлини і наявність периневральної інвазії асоціюються з високим ризиком наявності лімфогенного метастазування [5, 42, 43]. Рівень ПСА без використання інших клінічних даних не є прогностичним чинником наявності метастатичного ураження лімфатичних вузлів у конкретного хворого.

При використанні номограм можна виділити групу хворих з низьким ризиком лімфогенного метастазування (< 10% [44]). У таких випадках хворим з рівнем ПСА < 20 нг/мл, клінічною стадією T2a або менше, сумою балів за Глісоном < 7 стадіювання за символом N може бути вироблено до радикального лікування [5]. При наявності у сумарній оцінці за шкалою Глісона диференціювання 4 при секстантній біопсії, існує великий ризик виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

При переважанні в ряді біоптатів диференціювання 4 або його наявності більш ніж в 3 біоптатах ризик лімфогенного метастазування становить 20-45%. У решти хворих ризик метастатичного ураження лімфатичних вузлів не

перевищує 2,5%, що підтверджує існуючу думку про відсутність необхідності виконання лімфаденектомії в цій групі [45].

У ряді публікацій представлені подібні результати КТ-та МРТ-діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів, однак, ймовірно, незначною мірою надається перевага КТ-діагностиці [46] (рівень достовірності 2а). При виявленні збільшених лімфатичних вузлів необхідно диференціювати метастатичне ураження і збільшення їх розміру внаслідок інших причин. Виділяють різні порогові значення розміру лімфатичного вузла при метастатичному ураженні - від 0,5 до 2 см. Рекомендовані наступні порогові критерії розміру лімфатичного вузла, характерні для лімфогенного метастазування: 1,0 см у найменшому вимірі при овальній формі і 0,8 см - при округлій [47].

Найбільш точним методом діагностики метастатичного ураження є тонкоголова аспіраційна біопсія лімфатичного вузла при позитивному результаті. Перешкодою до тонкоголкової біопсії є важка досяжність вузла через його анатомічне розташування. Однак чутливість даного методу невисока, хибнонегативні дані мають місце в 40% випадків [47].

Останнім часом для діагностики мікрометастазів в лімфатичних вузлах у хворих РПЗ знайшла застосування МРТ з високим роздільною та лимфотропною здатністю малими парамагнітними частками оксиду заліза [48, 49]. Наночастки заліза захоплюються циркулюючими макрофагами і разом з ними потрапляють у незмінену тканину лімфатичного вузла. В результаті попадання наночасток в незмінену тканину лімфатичного вузла відбувається її забарвлення в чорний колір. Оскільки метастатична тканина не може захопити дані наночастинки, метастатично змінені лімфатичні вузли мають сигнал більшої інтенсивності в порівнянні з незміненим. У зв'язку з цим стандартні критерії розміру метастатичного вузла при даному дослідженні не використовуються [50].

У хворих із вперше встановленим діагнозом РПЗ, які не мають симптомів захворювання при рівні ПСА <20 нг/мл ймовірність виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів при КТ та МРТ становить близько 1% [37]. У зв'язку з цим КТ-сканування найбільш інформативне у хворих з вкрай високим ризиком наявності лімфогенних метастазів. Специфічність за наявності виявлення змін висока і складає 93-96%. Таким чином, можна уникнути виконання тазової лімфаденектомії у групі хворих з наявністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів по даним КТ [51].

Радіоімуносцинтиграфія і ПЕТ можуть бути використані для поліпшення діагностики віддаленого і лімфогенного метастазування. Однак ефективність використання даних методів поки ще перебуває на стадії вивчення, особливо обережно слід ставитися до негативних результатів досліджень, у зв'язку з чим в даний час вони не можуть бути рекомендовані для використання в рутинній практиці [52]. Аналіз результатів застосування 18F-choline ПЕТ/КТ-сканування для стадіювання процесу за символом N, особливо для виявлення лімфогенних мікрометастазів розмірами до 5 мм, не показав достатню ефективність методу [53]. Крім того, 11Ccholine ПЕТ/КТ мала невисоку чутливість при виявленні



лімфогенних метастазів, однак при порівнянні з номограмами, заснованими на даних доопераційного обстеження, дані методи мали високу специфічність при однаковій чутливості [54].

«Золотим стандартом» у стадіюванні за символом N є тазова лімфаденектомія, як відкрита, так і з застосуванням лапароскопічної техніки. Це підтверджено в останніх дослідженнях, присвячених розширеній тазовій лімфаденектомії, які показали, що обтураторна ямка не є первинною локалізацією метастатично змінених лімфатичних вузлів і виконання обмеженої лімфаденектомії з видаленням жирової клітковини з лімфатичними вузлами тільки з цієї зони дозволяє виявити лише 50% метастазів [55, 56]. При виборі обсягу тазової лімфаденектомії належить враховувати ряд негативних моментів, пов'язаних з виконанням розширеної лімфаденектомії, таких як збільшення часу хірургічного втручання, необхідний хірургічний досвід, більшу кількість ускладнень в порівнянні з обмеженою лімфаденектомією. Крім того, при розширеній тазовій лімфаденектомії виявляють не 100% лімфогенних метастазів, тому, що можливо їх знаходження поза межами хірургічного втручання [57].

Виявлення та видалення сторожового лімфатичного вузла (СЛВ), що визначається як перший лімфатичний вузол, в який здійснюється відтік лімфи від передміхурової залози, основною метою мають зниження частоти ускладнень, асоційованих з розширеною тазовою лімфаденектомією. Методика визначення СЛВ в даний час є найбільш чутливим методом виявлення лімфогенних метастазів [58] (рівень достовірності 3) (див. розділ 9.5.2.1. «Показання до виконання та об'єм розширеної лімфаденектомії»).

### **5.3. М-стадія**

Ураження кісток скелету має місце у 85% хворих, які вмирають від РПЗ [59]. Наявність і поширеність метастатичного ураження скелету визначають прогноз у кожного конкретного хворого. У 70% хворих даної групи визначають підвищення рівня кислоти фосфатази [60]. Крім того, одночасна оцінка рівнів ПСА і кислоти фосфатази дозволяє підвищити клінічну ефективність діагностики до 98% [61]. У проспективних дослідженнях при регресійному аналізі відзначена залежність сироваткового рівня ПСА, що також достовірно корелює зі ступенем метастатичного ураження скелету [62].

Рання діагностика пухлинного ураження кісткової системи дозволила б клініцистам запобігти можливим ускладненням, пов'язаним з деструкцією кісткової тканини. Сканування кісток скелета, як і раніше залишається найбільш чутливим методом діагностики метастатичного ураження скелету у порівнянні з клінічними проявами, рентгенографією скелета, рівнями кислоти фосфатази і простатичної кислоти фосфатази [63, 64]. Дифосфонат технецію в даний час є оптимальним радіофармпрепаратом, що пов'язано з вкрай високим відношенням його нагромадження в кісткових і м'яких тканинах [65]. Напівкількісна система класифікації заснована на кореляції ступеня спостережуваних пухлинних змін скелету та виживання [66].

Накопичення  $^{18}\text{F}$ -фториду в кістковому метастатичному вогнищі відображає зміну характеристик тканини в даній ділянці кістки і посилення в ньому периферичного кровотоку.

За даними проведених досліджень, ПЕТ/КТ з використанням  $^{18}\text{F}$ -фториду - найбільш чутливий і специфічний метод виявлення кісткових метастазів [67, 68]. Проте в даний час немає остаточних достовірних підтверджень ефективності даного методу, у зв'язку з чим він не може бути рекомендований до використання [69].

Крім кісток, РПЗ метастазує в інші органи, найбільш часто в нерегіонарні групи лімфатичних вузлів, легені, печінку, головний мозок і шкіру. Для виявлення віддалених метастазів використовують клінічне обстеження, рентгенографію грудної клітини, УЗД, КТ- та МРТ-сканування. Однак паліативне хірургічне втручання можливе лише за наявності відповідної симптоматики. Тривалий час обговорюється необхідність використання надійного серологічного маркера, який дозволив би більш точно стадіювати пухлинний процес на етапі обстеження. Використовуваний в даний час ПСА є маркером вибору. Рівень ПСА більше 100 нг/мл до лікування є найбільш важливим індикатором метастатичного ураження з позитивною прогностичною цінністю 100% [70]. Даний критерій дозволяє зменшити число хворих з нововиявленим РПЗ, яким необхідно виконання сканування кісток скелета. При низькому рівні ПСА метастатичне ураження скелету виявляють рідко. Аналіз кореляції між рівнем ПСА і результатами сканування кісток скелета у хворих з нововиявленим РПЗ є завданням для подальших досліджень [71-75]. Виконання сканування кісток скелета може бути не виправдано у хворих, які не мають симптомів захворювання, рівнем ПСА менше 20 нг/мл, при наявності високого та помірного диференціювання пухлини. Проте у хворих, що мають низьке диференціювання пухлини і клінічно місцево-поширений процес, сканування кісток скелета необхідно виконувати незалежно від рівня ПСА [76, 77].

#### **5.4. Рекомендації щодо діагностики та стадіювання раку передміхурової залози**

	<b>Коментарі</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
<b>Діагностика раку передміхурової залози</b>		
1.	Зміни при пальцевому ректальному обстеженні та підвищений рівень ПСА можуть вказувати на рак простати. Пограничний нормальний рівень ПСА досі ще не визначений, однак значення більше 2-3нг/мл часто використовується у молодих чоловіків	С
2.	Діагноз рак простати встановлюється на основі гістопатологічного (чи цитологічного) підтвердження	В
	Біопсія із послідуочим стадіюванням пухлини показана, якщо вона може вплинути на визначення потальної тактики лікування	С

	<b>Коментарі</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
3.	Трансректальна біопсія простати під контролем УЗД рекомендована у більшості випадків передбачуваного раку простати. Рекомендовано 12 ділянок для забору матеріалу, однак кількість точок біопсії прямопропорційно залежить від розмірів простати	B
	Біопсія перехідної зони не рекомендується при первинній біопсії у зв'язку із низьким рівнем виявлення пухлини в цій ділянці	C
	Повторна біопсія виправдана у тих випадках, коли стійкі показання до раку простати (зміни при пальцевому ректальному обстеженні, підвищений рівень ПСА чи запідозрено злоякісну пухлину за даними гістологічного дослідження після первинної біопсії)	B
	Загальні рекомендації для подальшої (три чи більше) біопсії не можуть бути зроблені: рішення приймається індивідуально в кожному окремому випадку	C
4.	Ін'єкція місцевого анестетика трансректально в перипростатичну клітковину може бути запропонована пацієнтам як ефективне знеболення перед біопсією простати	A
<b>Стадіювання раку передміхурової залози</b>		
1.	Місцеве поширення (T-стадія) раку простати повинна базуватись на даних магнітно-резонансної томографії. Додаткова інформація додається про кількість позитивних стовпчиків при біопсії, ступінь диференціювання пухлини і рівень ПСА	C
	Для визначення місцевого поширення трансректальна УЗД не повинна використовуватись із-за низької чутливості та тенденції до заниження стадії	C
2.	Стан лімфатичних вузлів (N-стадія) повинен бути оцінений тільки тоді, коли планується радикальне лікування. Пацієнти із T2 стадією чи нижче, ПСА < 20нг/мл та Глісон ≤ 6 мають меншу ніж 10% вірогідність лімфогенного метастазування	B
	При клінічно локалізованому раку простати, кінцеве стадіювання повинне виконуватись на основі тазової лімфодиссекції, так як це єдиний метод виявлення метастазування, оскільки доопераційна візуалізація метастазів діаметром < 5мм є низькою	C
3.	Склетні метастази (M-стадія) найкраще візуалізуються при скануванні скісток скелету. Воно не показане у пацієнтів із рівнем ПСА < 20нг/мл при високо- чи	B

	Коментарі	Ступінь достовірності
	помірно диференційованій пухлині	
	При двозначних випадках показана $^{11}\text{C}$ -холін-, $^{18}\text{F}$ -фторид-РЕТ/СТ чи МРТ всього тіла	С

**Коментар робочої групи:** В теперішній час в Україні застосовується декілька версій класифікацій TNM, а саме 4-е та 6-е видання із доповненням у 2009 році. Консенсус, а також ресурси щодо дотримання TNM 6 відсутні.

### 5.5. Література

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986;136(6):1228—30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095>
2. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142(4):1011—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2477559>
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141(4):873—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
4. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143(4):747—52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309>
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
6. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):225—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895016>
7. Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, Tarle M. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2817—21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695453>
8. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;98(5):982—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>

9. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990;31(6):597—600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278785>
10. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, Strasser H, Akkad T, Horninger W. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(1):47—50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033>
11. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, Palascak R. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):21—30; discussion 30—1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671>
12. Zalesky M, Urban M, Smerhovsky Z, Zachoval R, Lukes M, Heracek J. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15(1):68—75; discussion 75. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119407751>
13. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG (eds). *Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management*, 1996, Springer Verlag, Berlin, pp. 65—96.
14. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994;73(1):65—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298901>
15. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157(3):902—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>
16. Lieboss RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eshenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999;85(7):1577—85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193949>
17. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000;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;154(4):1392—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545>
19. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995;154(4):1407—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842>
20. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997;32(2):160—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646>

21. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002;167(2 PT 1):516—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
22. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003;97(8):1884—93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714>
23. Elliott SP, Shinohara K, Logan SL, Carroll PR. Sextant prostate biopsies predict side and sextant site of extracapsular extension of prostate cancer. *J Urol* 2002;168(1):105—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050501>
24. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46(2):205—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542823>
25. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999;54(3):490—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475360>
26. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87(1):66—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121995>
27. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs Sh, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000;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;21(6):371—7. <http://www.springerlink.com/content/x762r7un2ml1117k/>
29. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, Hulsbergen-Vande Kaa CA, Knipscheer BC, Kiemeny LA, Witjes JA, Barentsz JO. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T — comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184—95. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/244/1/184>
30. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005;174(6):2158—63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280755>

31. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929—37. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
32. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI imaging. *Radiology* 2004;232(1):140—6. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/140>
33. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt Sc, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: incremental value of endorectal MRI findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133—9. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/133>
34. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE. The role of preoperative endorectal MRI in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004;100(12):2655—63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197809>
35. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM. Endorectal MRI in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929—37. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
36. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MRI to the Kattan Nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182—8. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/242/1/182>
37. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ confined prostate cancer: incremental value of MRI and MRI spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597—603. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/2/597>
38. Fuchsjaeger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107—20. <http://www.informaworld.com/smpp/1906288645-11741620/content~db=all?content=10.1080/02841850701545821>
39. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging - clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473—80. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/213/2/473>
40. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234(3):804—14. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/234/3/804>
41. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Kufer R, Hohl K, Reske SN. 11Ccholinepositron-emission tomography/computed tomography and

transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007;99(6):1421—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355373>

42. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998;160(5):1722—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783940>

43. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(1):33—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563>

44. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170(5):1798—803.

45. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1016—21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209685>

46. Hoivels AM, Heesackers RAM, Adang EM., Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387—95. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260\(07\)00334-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260(07)00334-0)

47. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJh. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR-imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetizationprepared-rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol* 1996;167(6):1503—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>

48. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134>

49. Heesackers RA, Futterer JJ, Hovels AM, van den Bosch HC, Scheenen TW, Hoogeveen YL, Barentsz JO. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2\*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 2006;239(2):481—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641354>

50. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, Thoumas D, Zaim S, Vanel D, Tuchmann C, Richard F, Jacqmin D, Delcourt A, Challier E, Lebret T, Cluzel P. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles — initial clinical experience. *Radiology* 1998;207(3):799—808. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609907>

51. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of crosssectional imaging and fine needle aspiration cytology for



detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153(3Pt2):993—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853590>

52. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002;41(5):425—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442917>

53. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):253—63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>

54. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymphnode staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008;54(2):392—401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456393>

55. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>

56. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514—18, discussion 518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>

57. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in highrisk prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(6):1549—56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996201>

58. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177(3):916—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>

59. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11(2):205—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375067>

60. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2653—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470213>

61. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996;155(4):1348—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632571>

62. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999;26(6):625—32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369948>

63. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978;50(3):178—81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753456>
64. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978;50(3):172—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753455>
65. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 1982;23(3):214—17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6460854>
66. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61(1):195—202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334948>
67. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single and multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47(2):287—97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>
68. Beheshti M, Vali R, Langsteger W. [18F]Fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(8):1316—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476505>
69. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol* 2008;20(3):321—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391633>
70. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992;69(3):277—81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373666>
71. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991;145(2):313—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703240>
72. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997;79(4):611—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126094>
73. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1443—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121646>
74. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993;66(788):672—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536607>

75. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996;56(3):169—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8860738>

76. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33(4):376—81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612680>

77. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072624>

## **NICE 58: Локалізований рак передміхурової залози**

### **6. Вступ**

Рак передміхурової залози може мати агресивний перебіг, подібно до інших форм раку. Однак, багато форм раку передміхурової залози протікають безболісно та не впливають на стан здоров'я, навіть без лікування. Природа раку передміхурової залози, який був діагностований з 1970 по 1980 роки, була досить чітко висвітлена в літературі. Наприклад, Albertsen і співробітники (2005) опублікували результати довгострокового спостереження, при якому 15-річна смертність від раку передміхурової залози для чоловіків з балом по шкалі Глісона 6 становила 18-30%, в той час як 15-річний ризик смерті від інших причин складав 25-59%.

Виявлення раку передміхурової залози по специфічному антигену простати (PSA)<sup>1</sup> стало можливим тільки за останні десять років. В результаті тестування по PSA виявлено значно більшу кількість випадків, які можливо не були б виявлені іншим чином, але їх довгостроковий перебіг залишається не відомим. Така ситуація відображається на клінічних ознаках, тому що різниця в часі між виявленням захворювання по PSA та його клінічним проявом може складати 10 років, або навіть більше. Здається, що перебіг виявленого з допомогою PSA раку передміхурової залози буде більш сприятливим, ніж клінічно виявлене захворювання без тестування PSA. Це важливий висновок для чоловіків, які стикаються з вибором між консервативним контролем та куративною терапією. Однак в порівнянні з захворюванням виявленим клінічно, пацієнти, у яких підозра на рак базується тільки на результатах PSA тесту, будуть більше часу страждати від побічних ефектів консервативного лікування та довше очікувати сприятливої дії на виживаність.

#### **6.1. Фактори прогнозу та групи ризику**

Показано, що декілька факторів дають можливість передбачати ризик рецидиву після лікування локалізованого раку передміхурової залози. Вони включають бал за шкалою Глісона, рівень PSA в сироватці та T-стадію. Ці прогностичні фактори використовувались для відповідної класифікації груп ризику локалізованого раку передміхурової залози:

- Низький ризик - рівень PSA <10 нг/мл, бал за шкалою Глісона  $\leq 6$  та клінічна стадія T1-T2a
- Середній ризик - рівень PSA 10-20 нг/мл, бал за шкалою Глісона 7, або клінічна стадія T2b, або T2c
- Високий ризик - PSA > 20 нг/мл, або бал за шкалою Глісона 8-10, або клінічна стадія T3-T4

(див. Розділ 6 для отримання додаткової інформації про ризик локалізованого захворювання).

**Рекомендація**

• Мультидисциплінарні команди (MDTs) з лікування урологічного раку повинні віднести до категорії ризику усіх недавно діагностованих чоловіків з локалізованим раком передміхурової залози.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація основана на доказах, що отримані з кваліфіковано модельованого дослідження.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Для отримання додаткової інформації про PSA, будь- ласка зверніться до Додатку 1.

**Клінічні докази**

Отримані послідовні докази в дослідженнях, що біопсія, бал за шкалою Глісона та рівень PSA в сироватці до лікування є незалежними факторами ризику для ураження лімфатичних вузлів, невдалого лікуванні та смерті від раку передміхурової залози у пацієнтів з клінічно підтвердженим локалізованим раком передміхурової залози. У цих дослідженнях клінічна стадія пухлини була незалежним показником нечутливості до лікування, але не була послідовно пов'язана з летальністю від раку передміхурової залози, або з метастазуванням у лімфатичні вузли.

**Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не оцінювала якість життя як економічний пріоритет; тому література по цій темі не була розглянута.

**6.2. Вибір стратегії лікування**

Враховуючи безсимптомний та часто безболісний перебіг захворювання, а також широкий діапазон підходів до лікування, вибір стратегії терапії при локалізованому раку передміхурової залози не є однозначним. Ситуація ускладнюється суперечливими поглядами різних лікарів відносно загальних проявів токсичності, пов'язаної з лікуванням. В настанові NICE "Improving outcomes in urological cancers" NICE, 2002, (Покращення результатів лікування при урологічному раку) рекомендується мультидисциплінарний підхід, з включенням урологів, онкологів і спеціально підготовлених медичних сестер для забезпечення комплексного підходу, але є докази, що такі підходи не завжди реалізуються (див. Розділ 1).

Присутність симптомів дисфункції нижніх сечовивідних шляхів (LUTS), синдрому інтравезикальної обструкції, пов'язаної зі збільшенням об'єму передміхурової залози та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (БРН), може впливати на вибір пацієнтом стратегії лікування. А також необхідно розглядати клінічні фактори, віднесені до групи ризику, такі як вік пацієнта та його стан здоров'я. Наприклад, чоловік віком 60 років з періодом активного життя 25 років більш ймовірно потребує оперативного лікування, ніж людина старшого віку зі значними супутніми патологіями та/або коротшим

періодом життя. Цю стратегію можливо застосувати до пацієнта, який за станом здоров'я має кращі шанси максимальної виживаності, може бути підготований до сприйняття побічних ефектів при виборі терапії, в порівнянні з хворим для якого пріоритетом є більш висока якість життя (див. Розділ 2).

### **6.3. Первинні тактики лікування**

Вибір стратегії лікування для чоловіків з локалізованим раком передміхурової залози включає :

- обережне очікування;
- активне спостереження;
- радикальну простатектомію (відкриту, лапароскопічну або лапароскопію за допомогою роботизованих пристроїв);
- зовнішню променеви терапію (EBRT);
- брахітерапію (низько- та високодозову);
- фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU);
- кріотерапію.

#### **6.3.1. Обережне очікування**

Обережне очікування включає свідоме рішення про відмову від терапії, якщо хвороба не прогресує. Чоловіки з прогресуючими формами хвороби традиційно отримують гормонотерапію. Такий підхід найчастіше пропонується чоловікам старшого віку або з тяжкими супутніми патологіями, у яких мало ймовірно прогресування хвороби в термін їх природнього періоду життя.

#### **Рекомендація**

• Пацієнти з локалізованим раком передміхурової залози, які обрали режим обережного очікування та мають докази вираженої прогресії захворювання (тобто швидко наростає рівень PSA або біль у кістках) повинні бути розглянуті членами мультидисциплінарної команди (MDT) по урологічному раку.

**Обґрунтування твердження:** при відсутності доказів було схвалення GDG, що ця рекомендація може бути прийнята без додаткових досліджень.

#### **6.3.2. Активне спостереження**

Мета активного спостереження полягає в уникненні непотрібного лікування чоловіків з безболісним перебігом раку, лікуючи тільки тих, у яких простежуються первинні симптоми прогресії. Приймаючи до уваги, що традиційне обережне очікування характерне для пацієнтів похилого віку або ослаблених чоловіків, які взагалі прагнуть максимально довго уникнути будь-якої терапії та виключають вибір радикальної терапії, то при активному спостереженні молоді активні чоловіки прагнуть найбільш ефективної таргетної терапії з вірогідною надією на успішний перебіг захворювання. Активне спостереження у пацієнтів, віднесених до групи ризику, потребує регулярної оцінки рівня PSA, трансректального ультразвукового обстеження (TRUS) та біопсії передміхурової залози. Активне спостереження - це стратегія

вибору для чоловіків, які віднесені до групи з низьким ризиком, та яким пропонується радикальна терапія при прогресії захворювання.

### **Рекомендації**

- Чоловікам з низьким ризиком захворювання при локалізованому раку передміхурової залози, яким за станом здоров'я можна проводити радикальну терапію, необхідно спочатку запропонувати активне спостереження.

### **Обґрунтування твердження:**

Не існує ніяких надійних клінічних симптомів або доказів щодо рентабельності радикальної терапії для цієї групи чоловіків. Було схвалення GDG, що така рекомендація зменшить надмірне лікування.

- Активне спостереження особливо важливе для підгрупи пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози при низькому ризику, у яких клінічна стадія T1c, бал за шкалою Глісона 3+3, рівень PSA <0,15 нг/мл, а також тим, у яких виявлені ракові клітини в менш ніж 50 % зразків розміром <10 мм.

- Активне спостереження необхідно обговорити як стратегію вибору з пацієнтами, у яких локалізований рак передміхурової залози з середнім ступенем ризику.

- Активне спостереження не рекомендується для чоловіків з локалізованим раком передміхурової залози при високому ступені ризику.

### **Обґрунтування твердження:**

ці рекомендації базуються на ретроспективних дослідженнях ризику клінічної прогресії або смерті від раку передміхурової залози. Було схвалення GDG, що ці рекомендації зменшать надмірне лікування.

- Знизять помилку при оцінці біопсії передміхурової залози у чоловіків, яким рекомендовано активне спостереження, так як необхідно оцінювати 10 біопсійних зразків.

- Активне спостереження повинно включати хоча б одну попередню біопсію, яка може бути виконана згідно [bookmark1](#) протоколу ProSTART<sup>2</sup>.

- Чоловікам з локалізованим раком передміхурової залози, які обрали режим активного спостереження та у яких є докази прогресії захворювання (тобто підвищення рівня PSA або несприятливі результати біопсії) необхідно запропонувати радикальне лікування.

- Рішення про перехід з режиму активного спостереження до радикальної терапії необхідно приймати з урахуванням особистої переваги для кожного пацієнта, супутніх патологій та його активного віку (див. Розділ 2).

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації базуються на основі згоди GDG, підтриманої відповідною вибіркою та моніторинговими дослідженнями.

<sup>2</sup> Фаза II рандомізованого дослідження активного спостереження проти радикальної терапії у хворих з перебігом успіх-ризик раку передміхурової залози. Доступно на сайті [www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CTG-PR11](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CTG-PR11)

### **Клінічні докази**

В системному огляді (Martijn et al. 2006) порівнюються протоколи активного спостереження чоловіків з нелікованим локалізованим раком передміхурової залози. Були включені п'ять відповідних описів серії випадків з передбачуваною прогресією хвороби із вибірки 451 чоловік. Хоча ці три серії були проспективними, тільки в одній медіана довгострокового спостереження була більше 5 років.

Тільки одним узагальнюючим параметром було тестування на PSA та DRE при активному спостереженні з частотою кожні 3, а потім кожні 6 місяців. У деякі протоколи були включені результати TRUS біопсії передміхурової залози. Огляд не містив доказів про сканування за допомогою ядерного магнітного резонансу (MRI) чи магнітно-резонансної спектроскопії (MRS) при активному спостереженні. Не представлено доказів про вплив зміни частоти тестування на результати.

### **Економічна оцінка якості життя**

При літературному пошуку в протоколах активного спостереження ідентифіковано 294 потенційно відповідних посилань, але жодне з них не взято для оцінки, так як вони не включали економічну складову. Не проведено економічного моделювання, внаслідок недостатньої клінічної інформації, на якій базується модель.

### **Клінічні докази**

В системному огляді (Martijn et al. 2006) порівнюються прогресія хвороби та критерії, через які пацієнти залишили активне спостереження. Індивідуальні дослідження прогресії хвороби були проведені з використанням комбінації біохімічних, гістологічних та клінічних підходів. Однак, дослідження відрізнялись за критеріями біохімічної та гістологічної прогресії. Не представлено доказів про вплив виявленої прогресії хвороби на результат.

Короткостроковий термін та малі розміри вибірки в цих дослідженнях призвели до відносно малої кількості досліджуваних випадків прогресії хвороби, а спроби ідентифікувати прогностичні фактори для прогресії були не надійні. Швидке підвищення рівня PSA було загальноприйнятим показником для терапії, але не слугувало критерієм для визначення біохімічної прогресії, яка слугує показником для радикальної терапії. Пізня стадія хвороби при попередній біопсії передміхурової залози, зміна клінічної стадії пухлини та поява симптоматики з боку сечостатевої системи були показниками для інтервенції у деяких досліджуваних серіях.

### **Економічна оцінка якості життя**

При літературному пошуку в протоколах активного спостереження ідентифіковано 53 потенційно відповідних посилання, але жодне із них не було взято для оцінки, так як вони не включали економічну складову. Не проведено економічного моделювання внаслідок недостатньої клінічної інформації, на якій базується модель.



Відсутні якісні дослідження, в яких би порівнювались методи терапії. Однак результати незакінчених досліджень, таких як ProtecT (<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/project/1230.asp>), можуть забезпечити деякі докази в майбутньому. Методи HIFU та кріотерапії потребують подальшої оцінки.

### **6.3.3. Радикальна простатектомія**

Радикальна простатектомія включає видалення всієї передміхурової залози та сім'яників. Хірургічна операція виконувалась традиційно відкритим або перинеальним методом. Ризики, пов'язані з хірургічним втручанням, включають нетримання сечі, еректильну дисфункцію (див. підрозділ 4.5), а також безпосередні наслідки хірургії. Затверджені нещодавно хірургічні методи значно скоротили перебування в стаціонарі та знизили крововтрати. Радикальна простатектомія основний підхід, який традиційно пропонується активним чоловікам без супутніх патологій та рідко пацієнтам віком за 70 років.

### **6.3.4. Зовнішня променева терапія**

Зовнішня променева терапія є традиційним підходом в Англії для чоловіків, у яких діагностовано локалізований рак передміхурової залози. Перед променевою терапією, зазвичай, проводять курс гормональної терапії, яка проводиться щоденно дозовано на протязі 4-8 тижнів амбулаторно. Побічні ефекти цієї терапії можуть включати альтерацію сечовивідних та кишкових функцій, еректильну дисфункції (див. підрозділ 4.5). На теперішній час є багато режимів дозування, які застосовуються в Англії та Уельсі.

### **6.3.5. Брахітерапія**

Брахітерапія - одна із форм променевої терапії, при якій опромінення проводиться з використанням радіоактивних джерел, які імплантуються на тривалий термін (низька потужність дози), або радіоактивне джерело тимчасово вводиться безпосередньо в передміхурову залозу (високопотужна доза). Можливі побічні ефекти цієї терапії можуть включати альтерацію сечовивідних та кишкових функцій, еректильну дисфункції (див. підрозділ 4.5). Брахітерапію не можна застосовувати при гіпертрофії простати. Обструкція нижніх сечовивідних шляхів є відносним протипоказанням до застосування.

### **6.3.6. HIFU та кріотерапія**

*Стратегії лікування з використанням HIFU та кріотерапії застосовуються відносно недавно та потребують оцінки.*

HIFU та кріотерапія направлені на деструкцію ракових клітин передміхурової залози, відповідно нагріваючи залозу за допомогою ультразвуку, або заморожуючи її. Обидві технології були суб'єктом настанови NICE з оперативного лікування та його використання, як первинної терапії, а також при рецидивах захворювання (NICE 2005a, 2005b, 2005c). Не зважаючи на оцінку використання на основі безпеки та ефективності, документи

настанови звернули увагу на недостатню кількість доказів по термінах виживаності та якості життя.

### Рекомендації

- Лікар повинен запропонувати радикальну простатектомію або радикальну променевою терапію (конформальну) пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози при середньому ризику розвитку захворювання.
- Лікар повинен запропонувати радикальну простатектомію або радикальну променевою терапію (конформальну) пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози при високому ризику розвитку захворювання у випадках, де є реальна перспектива довгострокового моніторингу (див. рекомендації в Розділі 6).
- Брахітерапія не рекомендується для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози при високому ризику.

**Обґрунтування твердження:** відсутні однозначні докази на користь однієї стратегії терапії по відношенню до іншої. Для незначного покращення якості життя при таких втручаннях вони є відносно рентабельними.

- Клінічні онкологи повинні застосовувати конформальну променевою терапію для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози<sup>3</sup>, які отримують зовнішню радикальну променевою терапію.

**Обґрунтування твердження:** отримані докази в рандомізованих контрольованих дослідженнях, що конформальна променевою терапія має нижчу токсичність в порівнянні з традиційною променевою терапією при однакових дозах.

- Пацієнти, які проходять курс зовнішньої радикальної променевою терапії при локалізованому раку передміхурової залози,<sup>4</sup> повинні отримати мінімальну дозу 74 Гр на простату, але не більше 2 Гр за фракцію.

**Обґрунтування твердження:** отримані докази в рандомізованих контрольованих дослідженнях, які підтримують дану рекомендацію.

<sup>3</sup> Це також має відношення до деяких чоловіків при прогресії локалізованого раку передміхурової залози.

<sup>4</sup> Це також має відношення до деяких чоловіків при прогресії локалізованого раку передміхурової залози.

### Рекомендації (продовження).

- Ад'ювантна гормональна терапія рекомендується мінімально на протязі 2 років пацієнтам, які отримують радикальну променевою терапію для лікування локалізованого раку передміхурової залози, та мають бал за шкалою Глісона  $\geq 8$ .

**Обґрунтування твердження:** отримані докази в рандомізованих контрольованих дослідженнях, які підтримують дану рекомендацію, а також докази рентабельності (див. Розділ 6).

- Фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU) та кріотерапія не рекомендуються для чоловіків із локалізованим раком передміхурової залози крім (в контексті) контрольованих клінічних досліджень, коли порівнюють їх застосування з протокольними стратегіями<sup>5</sup>.

**Обґрунтування твердження:** відсутні докази клінічної та економічної ефективності кріотерапії та HIFU в порівнянні з їх протокольними стратегіями для рекомендації до застосування.

## Клінічні докази

### 6.4. Радикальна простатектомія

Докази надходять із рандомізованого дослідження, в якому порівнюється радикальна простатектомія та обережне очікування (Bill-Axelsson et al. 2005; Steineck et al. 2002), у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози та ступенем диференціювання від помірного до високодиференційованого. Загальна смертність при спостереженні на протязі 10 років була нижча у чоловіків, яким проведена простатектомія, в порівнянні з групою обережного очікування: 27,0% проти 32,0%, відповідно (Bill-Axelsson et al. 2005). Смертність від раку передміхурової залози на протязі 10 років спостереження після проведеної простатектомії в порівнянні з групою обережного очікування була також нижчою (9,6% проти 14,9%, відповідно). Ерекційна дисфункція та нетримання сечі, однак, були значно більш ймовірними в групі, у якій проводилась простатектомія (Steineck et al. 2002).

У двох невеликих рандомізованих дослідженнях порівняно простатектомію з променевою терапією у пацієнтів з прогресією локального раку передміхурової залози (Akakura et al. 2006) та клінічно локалізованим раком передміхурової залози (Paulson et al. 1982). Застосування результатів дослідження обмежено внаслідок методологічних проблем (Paulson et al. 1982; Akakura et al. 2006) та використання ад'ювантної та неад'ювантної гормональної терапії в усіх пацієнтів (Akakura et al. 2006).

### 6.5. Радикальна променева терапія

Не проводились рандомізовані дослідження, в яких би порівнювали зовнішню променеву терапію з обережним очікуванням. Докази про результати після зовнішньої променевої терапії отримуються із моніторингових досліджень або із рандомізованих досліджень, в яких порівнюють методики променевої терапії. В системному огляді (Nilsson et al. 2004) включено 26 ретроспективних моніторингових досліджень (17 018 пацієнтів), у яких повідомляються результати традиційної променевої терапії.

### 6.6. Брахітерапія

Не проводились рандомізовані дослідження, в яких би порівнювали брахітерапію з іншими радикальними методами терапії, або з обережним очікуванням. Системні огляди моніторингових досліджень (Hummel et al. 2003;

Doust et al. 2004; Norderhaug et al., 2003; Nilsson et al. 2004) не виявили вагомих доказів, щоб порівняти виживаність після брахітерапії з такою після інших радикальних методів лікування. Докази з цих системних оглядів дають підставу стверджувати, що принаймні для пацієнтів з низьким ризиком, біохімічний рецидив виживаності після брахітерапії еквівалентний такому після зовнішньої променевої терапії або після простатектомії. Докази із системних оглядів, в яких порівнювалась токсичність радикальних методів терапії для лікування раку передміхурової залози (Hummel et al. et al. 2003; Doust et al. et al. 2004; Nilsson et al. 2004), дають можливість припустити, що при брахітерапії побічна дія близька до простатектомії або зовнішньої променевої терапії але такі порівняння базуються на доказах, отриманих в моніторингових дослідженнях. Деякі звіти по брахітерапії містять результати серії випадків з більш низькими рівнями таких ускладнень, як імпотенція та нетримання сечі в порівнянні з хірургією або EBRT але є вищими показники обструкції та симптоми подразнення з боку сечового тракту.

---

<sup>5</sup> Настанова NICE по оперативному втручанню 130, 230 і 259 оцінила безпеку та ефективність кріотерапії та фокусованого ультразвуку високої інтенсивності для терапії раку передміхурової залози. Клінічні настанови NICE дають уяву про адекватну терапію та специфічний догляд за пацієнтами зі специфічними захворюваннями та умовами в рамках NHS. У зв'язку з недостатньою кількістю доказів по виживаності та якості життя, такі стратегії не рекомендуються в цій настанові.

**Клінічні докази (продовження).**

### **6.7. Конформальна проти традиційної променевої терапії**

Ідентифіковано три рандомізовані випробування (Dearnaley et al. 1999; Koper et al. 2004; Pollack et al. 2002). У двох проведені прямі порівняння конформальної та традиційної променевої терапії (Dearnaley et al. 1999; Koper et al. 2004), у третьому порівнювали іншу досліджувану традиційну променеву терапію при конформальному підвищенні до 8 Гр або без підвищення дози (Pollack et al. 2002). Представлені результати свідчать про зменшення токсичності зі сторони шлунково-кишкового тракту та сечовивідної системи при конформальній променевій терапії. Віддалених результатів було недостатньо для порівняння загальної виживаності. Не представлені результати по різниці біохімічних розладів у цих випробуваннях, які б безпосередньо порівнювали конформальну з традиційною променевою терапією (Dearnaley et al. 1999; Koper et al. 2004).

#### **6.7.1. Дозування променевої терапії**

В рандомізованих випробуваннях вивчали вплив підвищення дози при конформальній променевій терапії для раку передміхурової залози (Peeters et al. 2006; Dearnaley et al. 2007; Dearnaley et al. 2005; Pollack et al. 2002), однак в роботі Pollack et al. використовували тільки збільшення дозування конформальної променевої терапії. Віддалені результати вказують на покращення показників виживаності без біохімічних ускладнень у групах з вищою дозою опромінення але відмічається підвищення токсичності з боку кишківника. Необхідно провести більш довгострокове вивчення віддалених

результатів для порівняння загальної або пов'язаної з захворюванням виживаності.

В двох рандомізованих контрольованих випробуваннях (Lukka et al. 2005; Yeoh et al. 2003), порівняли гіпофракціоноване опромінення (фракції 2,6 Гр або більше) з традиційним дозуванням (фракції 2 Гр) променевої терапії для даної групи, але в дозах нижчих, ніж ті, що використовуються на теперішній час. В одному випробуванні були представлені результати загальної виживаності (Lukka et al. 2005) але не виявлено достовірної різниці між групами при вивченні віддалених результатів на протязі 5,7 років. Не виявлено клінічних доказів про вплив гіпофракціонування на хворобу, загальну виживаність але відмічено підвищення ризику біохімічних ускладнень та гострої токсичності при гіпофракційній променевій терапії.

### **6.8. Кріотерапія**

Результати отримані з трьох системних оглядів серії випадків (Hummel et al. 2003; Національний інститут охорони здоров'я та клінічної практики 2005; Shelley et al. 2007) та двох рандомізованих випробувань, проведених в Канаді (Donnelly et al. 2007; Chin et al. 2007), в яких порівнювали кріотерапію проти зовнішньої променевої терапії. Представлені результати свідчать про низький рівень доказів: період вивчення віддалених результатів був обмежений, таким чином не було належних доказів про пов'язану з захворюванням або загальну виживаність. Однак проміжні результати з приводу біохімічних рецидивів та біопсії передміхурової залози показали, що при кріотерапії відбувається деструкція прилеглої тканини передміхурової залози. Токсичні ускладнення характеризувались статевими дисфункціями та нетриманням сечі при напрузі.

В обох рандомізованих випробуваннях не було зареєстровано належної кількості пацієнтів, тому їх результати повинні розглядатись з певною недовірою. Представлені результати іншого випробування (Chin et al. 2007) допускають збільшення ризику біохімічних ускладнень при кріотерапії в порівнянні з зовнішньою променевою терапією. В іншому випробуванні (Donnelly et al. 2007), опублікованому в вигляді реферату, не виявлено статистично значних відмінностей в рівні відмови від лікування за перші три роки після терапії. Жодне з випробувань не свідчило про різницю в загальній виживаності груп променевої терапії та кріотерапії.

### **6.9. HIFU**

Всі включені дослідження були описом серії випадків (Chaussy & Thuroff 2003; Beerlage et al. 1999; Ficarra et al. 2006; Ganzer et al. 2007; Gelet et al. 1999; Gelet et al. 2000; Lee et al. 2006; Poissonnier et al. 2003; Poissonnier et al. 2007; Thuroff et al. 2003; Uchida et al. 2002; Uchida et al. 2005; Uchida et al. 2006). Період вивчення віддалених результатів в цих серіях був досить коротким, в середньому складав менш, ніж два роки. Це означає, що даних по виживаності, пов'язаних з основним захворюванням або результатів загальної виживаності недостатньо для характеристики ефективності HIFU. Проміжні результати про рецидив біохімічних ускладнень та біопсії передміхурової залози дають змогу

припустити, що при HIFU відбувається екстирпація прилеглої тканини передміхурової залози. Пов'язана з лікуванням HIFU токсичність включала статеву дисфункцію, нетримання сечі при напрузі, уретральну стриктуру та інфікування сечовивідного тракту.

Незважаючи на технічні досягнення при процедурах кріотерапії та HIFU, можна зробити висновок, що результати з розглянутих ранніх спостережень не можуть бути застосовані в нинішній практиці.

### **Економічна оцінка якості життя (див. також Додаток 3)**

В результаті пошуку літератури було ідентифіковано 1532 джерела, в яких потенційно оцінили рентабельність брахітерапії, кріотерапії, HIFU, радикальної простатектомії, зовнішньої променевої терапії, променевої терапії з модульованою інтенсивністю, обережне очікування та активне спостереження у пацієнтів із локалізованим раком передміхурової залози. Для оцінки були відібрані 136 джерел, з яких були ідентифіковані та розглянуті 4 повні економічні оцінки (Horwitz et al. 1999; Hummel et al. 2003; Calvert et al. 2003, Kanski et al. 2006 та Buron et al. 2007).

У першому з цих досліджень (Horwitz et al. 1999) порівняли тривимірну конформальну променеву терапію з традиційними методиками, затвердженими в США, але був доступний лише реферат, тому ці результати в подальшому не розглядались. В недавно опублікованому дослідженні Kanski et al. 2006 провели порівняння тривимірної конформальної променевої терапії з променевою терапією модульованої інтенсивності (IMRT). Основним обмеженням цього дослідження було те, що відмінності в ефективності терапії оцінювались з використанням результатів нерандомізованих випробувань і було представлено мало літературних даних, які можна було використати для ідентифікації нерандомізованих випробувань. Решта досліджень були проведені в Великобританії (Hummel et al. 2003; Calvert et al. 2003). В роботі Hummel et al. (2003) проведена оцінка витрат і ефективності багатьох стратегій терапії, включаючи активне спостереження та радикальну простатектомію за результатами Національної служби охорони здоров'я (NHS). Результати стану здоров'я хворого були виражені в термінах, адаптованих до регульованих якісних років життя (QALYs). Використовувалась модель Маркова для оцінки витрат на лікування та QALYs на протязі всього періоду життя пацієнта. Однак внаслідок малої кількості доступних клінічних доказів, основний висновок в межах аналізу був про те, що різні стратегії терапії не відрізнялись за результатами прогресії раку передміхурової залози. Більш детально: були відсутні відповідні контрольовані рандомізовані випробування (RCTs), щоб оцінити відносну ефективність терапії. Таким чином, відмінності в ефективності терапії були оцінені тільки в строках профілю передбачуваних побічних ефектів, однак необхідно підкреслити, що жоден із цих доказів не був отриманий із рандомізованих випробувань.

На основі отриманих результатів автори допускають що брахітерапія була більш рентабельною в порівнянні з активним спостереженням і радикальною простатектомією, однак роблять висновок що це спостереження було

маловірогідним, приймаючи до уваги різні профілі побічних ефектів для кожної тактики терапії. Крім того, різні припущення відносно впливу терапії на перебіг раку передміхурової залози також привели спостерігачів до протиречивих висновків.

Для економічної оцінки Calvert et al. (2003) порівняли курс обережного очікування з радикальною простатектомією у чоловіків віком 60 років і балом по шкалі Глісона 5–7<sup>6</sup>. Вартість лікування розглядали згідно перспектив NHS, а аналіз базувався на моделі Маркова. Результати стану здоров'я хворого були виражені в термінах вартості отриманого якісного року життя (QALYs), останні враховували очікувану виживаність для похідної, пов'язаної з якістю життя в строках перебігу раку передміхурової залози та побічних ефектів терапії, таких як нетримання сечі та імпотенція.

На основі базових результатів були зроблені припущення, що обережне очікування було дешевшим і більш ефективним в порівнянні з радикальною простатектомією (тобто показники QALYs були вище). Однак, необхідно підкреслити, що кількість показників QALYs, отриманих у пацієнта, була майже однаковою для двох методів контролю, автори допускали, що виживаність при радикальній простатектомії була вища, ніж зсув в бік частоти виникнення післяопераційних ускладнень. Крім того, жодний доказ ефективності, який був включений в модель, не базувався на висновках RCTs, таким чином виникає сумнів щодо надійності отриманих результатів.

Buron et al. (2007) для оцінки порівнювали витрати та вигоду від інтерстиціальної брахітерапії з радикальною простатектомією для пацієнтів з балом по шкалі Глісона близько 6. Проводилась оцінка соціальних пацієнтів у Франції. Отримані результати допускають, що витрати на обидві тактики лікування були подібними (8 000 – 8 700 євро), але профілі їх побічних ефектів відрізнялись за деякими критеріями, перші підтримували радикальну простатектомію, інші одобрили брахітерапію. Крім того, було багато значимих обмежень, пов'язаних з аналізом: 1) зміни, пов'язаної зі здоров'ям якості життя не були визначені з використанням базових критеріїв корисності (це не зрозуміло, тому що вибір стратегії терапії повинен базуватись на засадах якості життя); 2) пацієнти в дослідженні не були рандомізовані до вибору терапії, 3) вибір терапії, як допускалося, був клінічно еквівалентним в строках прогресії перебігу раку передміхурової залози.

---

<sup>6</sup> Calvert et al. (2003) дійсно включали третій вибір терапії, який базувався на використанні аналізу плідності ДНК як маркера прогресії захворювання. Однак такий вибір був експериментальним, тому він не розглядався в даній статті.

При моделюванні аналізу рентабельності вибору терапії для чоловіків з локалізованим раком передміхурової залози можливо існувало два основних обмеження в уже опублікованих даних літератури. По-перше, тільки в роботі Hummel et al. (2003) була спроба оцінити рентабельність більш ніж двох стратегій терапії при наявності багатьох інших стратегій лікування. По-друге,

жодне із цих досліджень не включало інформацію з недавно опублікованого RCT, де порівняли радикальну простатектомію проти обережного очікування (Bill-Axelsson et al. 2005). Таким чином для настанови була розроблена нова економічна модель, яка була спрямована на ці дві проблеми.

### **Економічна оцінка de novo**

Первинна мета цієї економічної оцінки полягала в тому, щоб оцінити рентабельність обережного очікування проти опублікованих в літературі наслідків використання радикальної простатектомії з одного RCT. Вторинна мета - при відсутності доказів в RCT потрібно було провести оцінку ефективності інших методів лікування (брахітерапії, стандартної зовнішньої променевої терапії, променевої терапії з модульованою інтенсивністю, HIFU та кріотерапії). Рентабельність потрібно розраховувати, проводячи пороговий аналіз кількості додаткових QALYs, які повинні були досягти відповідних порогових значень готовності сплатити за один додатковий QALY. Економічна оцінка була проведена на моделі Маркова та базувалась на вартості лікування NHS. Результати здоров'я були виражені в термінах QALYs та модель охоплювала більш ніж 20 однорічних періодів. За ці періоди гіпотетичні пацієнти могли залишитись з локалізованим захворюванням, могли вилікуватись від раку передміхурової залози, у них могли виникнути метастатичні ураження, вони могли померти від раку передміхурової залози або від інших чинників, пов'язаних з віком. Затрати на терапію та на очікування побічних реакції після терапії, а також їх вплив на пов'язану зі здоров'ям якість життя [HRQoL] та його вартість були похідними, що були включені в аналіз. Інформація про відносну ефективність радикальної простатектомії в порівнянні з обережним очікуванням була отримана з роботи Bill-Axelsson et al. (2005). Вартість та дані по вигоді були, основним чином, отримані із опублікованої літератури. Вірогідність та результати побічних ефектів були також включені в модель.

### **6.10. Результати**

Коли були виключені локальні ускладнення, пов'язані зі стратегіями терапії, то результати радикальної простатектомії вказували на зростання відношення рентабельності (ICERs) майже на 10 000 фунтів стерлінгів за показниками отриманого року життя та QALYs (Таблиця 4.1). Однак, при включенні в модель очікуваних післяопераційних ускладнень та їх наслідків, стратегія обережного очікування була дешевшим і більш ефективним вибором. Таким чином, збереження активного способу життя та покращення HRQoL внаслідок гальмування прогресії наявного раку передміхурової залози, було більш вагомим чинником, ніж зсув у бік погіршення HRQoL в результаті побічних ускладнень, пов'язаних з хірургічним втручанням. Однак на базі результатів детермінованого аналізу чутливості висунуто припущення, що такий результат надто чутливий до різноманітних допущень відносно



ймовірності подолання побічних ускладнень, пов'язаних з хірургічним втручанням, їх перебігу та негативного впливу. Таким чином, досить важко надати більшої вірогідності результатам, внаслідок незначних змін до наявних параметрів та допущень, що можливо призводить до різних рішень відносно найбільш економічного вибору контрольованих дій.

**Таблиця 4.1** Зкомпонований ріст відношення рентабельності

	Вартість	LY	QALYs <sup>1</sup>	QALYs <sup>2</sup>
WW	£ 6185	9.69	6.96	6.63
RP	£ 10619	10.19	7.52	6.36
ICER		£ 8868	£ 7918	Домінуюча

RP - радикальна простатектомія; WW, обережне очікування; ICER - зростання відношення рентабельності

В критеріях QALYs<sup>1</sup> закладений 0 ймовірності ускладнень після терапії, тоді як в QALYs<sup>2</sup>, включена ймовірність таких ускладнень, як обструкція сечовивідних шляхів, нетримання сечі та імпотенція.

В таблиці приведено базовий результат. В такому поданні RP є більш дорожчою, менш ефективною ніж WW, та домінуючою.

Пороговий аналіз проводився з метою прослідкувати ефективність в критеріях додаткових QALYs для інших методів лікування (брахітерапії, стандартної зовнішньої променевої терапії, променевої терапії з модульованою інтенсивністю, HIFU та кріотерапії) з точки зору рентабельності в порівнянні з обережним очікуванням. Аналіз показав, що решта терапевтичних стратегій можуть дати від 0,07 до 0,28 додаткових QALYs в порівнянні з обережним очікуванням, тобто щоб бути рентабельними при 30 000 £ на додатковий QALY (Таблиця 4.2).

**Таблиця 4.2** Результати порогового аналізу за 20-річний період в порівнянні з обережним очікуванням, використовуючи спроможність до сплати 30 000 £ за додатковий якісний QALY.

Терапія	Очікувана вартість лікування	Досягнуте збільшення QALY a	Еквівалент отриманого здоров'я, в місяцяхb
Зовнішня променева терапія	£ 8288	0,07	1
Брахітерапія	£10992	0,16	2
HIFU	£12188	0,20	2,4
Кріотерапія	£12630	0,21	2,6
IMRT	£14688	0,28	3,4

IMRT – променева терапія з модульованою інтенсивністю; HIFU – фокусований ультразвук високої інтенсивності

<sup>a</sup> потрібно досягти вартості на QALY 30 000 £ в порівнянні з обережним очікуванням.

<sup>b</sup>наприклад, при зовнішній променевої терапії необхідно отримати 1 додатковий місяць покращення якості здоров'я за 20-річний період в порівнянні з обережним очікуванням, щоб рахуватись рентабельним, яка сама по собі має еквівалент 0,07 QALYs.

Показник розраховувався наступним чином: 1 день покращення здоров'я =  $1/365 = 0,002739$ .  $0,07 \text{ QALYs} / 0,002739 =$  приблизно 1 місяць.

## 6.11. Резюме

Результати цього аналізу дають змогу припустити, що на рентабельність радикальної простатектомії мають вагомий вплив включені в аналіз наслідки стану здоров'я. Якщо розглядати тільки параметр виживаності пацієнтів, то можливо, буде рентабельною радикальна простатектомія. Однак, якщо включити в аналіз якості життя як по відношенню до існуючого раку передміхурової залози, так і по відношенню до побічних ускладнень, пов'язаних з терапією, то обережне очікування стає більш бажаним вибором як в термінах очікуваних затрат, так і в термінах пристосованої якості виживаності. Було показано за допомогою аналізу чутливості, що мінімальні зміни до основних допущень (специфічних) відносно ймовірності і довготривалості пов'язаних з терапією побічних ускладнень, різко вплинули на відношення рентабельності. Таким чином, були малоймовірними отримані результати аналізу. Очікується, що докази можуть бути отримані з іще не закінчених випробувань MAPS (<https://www.charttrials.abdn.ac.uk/maps/faq.php>), та випробувань ProtecT (<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/project/1230.asp>), що внесе значний вклад в усі результати цієї моделі, так як в цих дослідженнях акумулюються побічні ефекти по випадках пов'язаних з вибором стратегії терапії для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, включаючи радикальну простатектомію.

При відсутності даних RCT був застосований пороговий аналіз з метою оцінити ефективність інших стратегій терапії (брахітерапії, стандартної зовнішньої променевої терапії, променевої терапії з модульованою інтенсивністю, HIFU та кріотерапії), які можливо можуть бути рентабельними. Аналіз показав, що необхідні відносно скромні підвищення QALYs, щоб мати рентабельність в 30 000 £ на додатковий рівень QALY. Таким чином, коли відсутні прямі докази для підтримки рентабельності цих стратегій, оцінка їх рентабельності може бути завищеною. Також можливо, що вона пов'язана з меншим числом побічних ускладнень в порівнянні з обережним очікуванням/радикальною простатектомією, однак не простежуються кращі результати відносно прогресії існуючого раку передміхурової залози, та вони ще мають потенціал для очікуваної рентабельності.

## 7. Лікування ускладнень терапії раку

Терапія пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози може бути пов'язана з широким спектром значних побічних ускладнень. Побічні ефекти, за звичай, класифікуються згідно періоду їх виникнення. Гострі ускладнення - це ті, що виникають на протязі днів або тижнів після терапії.

Віддалені наслідки спостерігаються через місяці або навіть роки після терапії. Неможливо забезпечити всебічний контроль усіх можливих ускладнень терапії. Тому ця настанова зосереджується на тих побічних ефектах, які важливі, тому, що вони широко поширені, довгострокові та можуть мати вагомий вплив на якість життя: ректальні проблеми після променевої терапії, статеві дисфункції та нетримання сечі.

#### **Рекомендація**

- Дається діапазон методик терапії та їх серйозних побічних ефектів для пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози, які є кандидатами на радикальну терапію, тому вони повинні мати можливість обговорити свою стратегію терапії як з хірургами-онкологами, так і з спеціалістом в клінічній онкології.

**Обґрунтування твердження:** при відсутності доказів було схвалення GDG, що чоловіків щодо вибору методу лікування повинні інформувати клінічні спеціалісти на місцях.

### **7.1. Ректальні проблеми після променевої терапії**

Променева терапія раку передміхурової залози может призвести до діапазону побічних впливів на кишківник. Чоловіки, які отримують променеву терапію, скеровану на тазові лімфатичні вузли, можуть мати ускладнення, пов'язані з опроміненням тонкого кишківника. Більш традиційно променева терапія направлена тільки на передміхурову залозу (а не лімфатичні вузли), і тому пряма кишка безпосередньо підпадає під ризик впливу опромінення.

Гостра та пізня токсичність кишківника - це серйозне ускладнення променевої терапії при лікуванні раку передміхурової залози.

Пов'язане з опроміненням пошкодження кишківника може бути функціональним без анатомічних ушкоджень, а його симптоми та ознаки можуть бути наслідком лікування або супутніх патологій. Може підвищуватись ризик розвитку раку прямої кишки після опромінення тазу, але тестування на приховану кров в фекаліях є недостатнім показником внаслідок телеангектазій, тому ключові положення Національної програми скринінгу раку кишківника не задовольняють таких пацієнтів.

Існує відносна недостатність досліджень та спеціалізації онкологів і гастроентерологів для лікування пошкоджень шлунково-кишкового (гастроінтестинального) тракту. Як наслідок, відсутні затверджені протоколи для пацієнтів з оціненою гастроінтестинальною токсичністю, а можливі стратегії захистної терапії ще не отримали адекватної оцінки для людини.

#### **Рекомендації**

- Пацієнтам, які мають таке ускладнення, як індукована опроміненням ентеропатія, необхідно провести загальну ректороманоскопію, щоб виключити запалення кишківника, малігнізацію прямої кишки та встановити природу променевого ураження. Специфічне застереження відноситься до ректальної

біопсії після брахітерапії внаслідок підвищення ризику утворення фістул.

- Чоловікам, яким проводилась радикальна променева терапія при раку передміхурової залози, необхідно запропонувати ректороманоскопічне обстеження кожні 5 років.

- Не можна використовувати клізми зі стероїдами при лікуванні чоловіків з проктопатією, викликаною опроміненням.

- Характерні для терапії індукованого опромінення пошкодження шлунково-кишкового (гастроінтестинального) тракту повинні бути включені у програми навчання онкологів и гастроентерологів.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації базуються на висновках експертів та схвалені GDG.

### Клінічні докази

Багато з таких досліджень не обмежувались вивченням раку передміхурової залози та включали усіх пацієнтів зі злоякісними захворюваннями, що потребували EBRT в області тазу. Були опубліковані результати використання аміносаліцилатів, сукралфату та мізопростолу для профілактики гострої токсичності кишківника при тазовій променевій терапії. В інших випробуваннях згадувались ефективні втручання для терапії гострої токсичності кишківника, але кожне втручання було перевірено лише в одному дослідженні.

Не виявлено доказів в п'ятнадцяти рандомізованих дослідженнях у хворих, які отримували променеву терапію тазової зони на підтримку використання радіопротекторних сполук (див. огляд доказів). В інших рандомізованих випробуваннях продемонстрована клінічна ефективність лоперамиду (Sherman et al. 1989), остреотиду (Yavuz et al. 2002) та бутірату (Vernia et al. 2000) для гострої діареї, викликаної опроміненням.

Системний огляд консервативних втручань при пізній проктопатії, індукованій опроміненням (Denton et al. 2002) ідентифікував шість рандомізованих досліджень. Незважаючи на те, що в деяких із досліджень повідомлялось про позитивні результати, ці випробування були невеликими та в кожному досліджувались різні втручання. Таким чином, представлено недостатньо доказів, щоб рекомендувати будь-яке специфічне втручання.

В системному огляді (McGough et al. 2004) прийшли до висновку, що були деякі переваги при застосуванні харчових добавок для гострих або хронічних шлунково-кишкових розладів.

Відсутність достовірних свідчень з даного питання спонукало GDG провести експертну оцінку статті (див. Огляд доказів в Додатку В).

### Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводив оцінку цієї теми в критеріях економічного пріоритету стану здоров'я; тому література по рентабельності не розглядалась.

## 7.2. Статева дисфункція

Статева дисфункція - загальне побічне ускладнення усіх схем терапії локалізованого раку передміхурової залози. Статева дисфункція - загальний термін, яких включає втрату лібідо, еректильну дисфункцію, відсутність еякуляції, безпліддя та психосексуальні проблеми.

Ризик втрати статевої функції має важливий вплив на рішення, яке чоловіки та їх партнери приймають при виборі терапії раку передміхурової залози. Незважаючи на існування доказів, що після первинної врати еректильної функції є відповідний відсоток безпосереднього виздоровлення без специфічного втручання, більшість чоловіків, які зазнають радикальної терапії при раку передміхурової залози, відчувають еректильну дисфункцію, що є загальною бідною для них (див. Розділ 2).

### Рекомендації

- Перед початком терапії чоловіки та їх партнери повинні бути попереджені, що лікування раку передміхурової залози може призводити до зміни в статевих відносинах та до втрати статевої функції.

**Обґрунтування твердження:** існують докази із описів серії випадків і згода GDG підтримати цю рекомендацію.

- Чоловіки та їх партнери повинні бути попереджені про можливу втрату еякуляції та безпліддя, пов'язані з терапією раку передміхурової залози. Необхідно запропонувати консервацію сперми.

**Обґрунтування твердження:** існують докази із описів серії випадків і схвалення GDG на підтримку цієї рекомендації.

- Медичні працівники повинні дати гарантії, що у чоловіків та їх партнерів буде первинний та постійний доступ до спеціаліста по лікуванню еректильних дисфункцій.

**Обґрунтування твердження:** було схвалення GDG підтримати створення цієї рекомендації.

- Чоловікам, хворим на рак передміхурової залози, які страждають на втрату еректильної функції необхідно запропонувати інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDE5), для підвищення шансу мимовільних ерекцій.

**Обґрунтування твердження:** результати рандомізованих досліджень показали клінічну вигоду від включення в схему лікування інгібіторів PDE5.

- Якщо інгібітори PDE5 не можуть відновити ерекцію або є протипоказання до їх застосування, чоловікам необхідно запропонувати в якості альтернативи вакуумні пристрої, інтрауретральні вставки, ін'єкції безпосередньо в статевий орган або протез статевого органа.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується на доказах із моніторингових досліджень.

### Клінічні докази

Існують достовірні докази із рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що інгібітори PDE5 можуть покращити ерекцію у чоловіків із

еректильною дисфункцією після радикальної терапії раку передміхурової залози. Сілденафіл (Incrocci et al. 2001) та тадалафіл (Incrocci et al. 2006) продемонстрували ефективність для терапії ерекtilьної дисфункції після зовнішньої променевої терапії. Сілденафіл (Carson et al. 2002), тадалафіл (Montorsi et al. 2004) варденафіл (Montorsi et al. 2003) продемонстрували ефективність для терапії ерекtilьної дисфункції після нервозберігаючої радикальної простатектомії. В доступній літературі не виявлено досліджень, в яких безпосередньо порівнювали різні інгібітори PDE5 у чоловіків з раком передміхурової залози.

В дослідженні вибірки (Stephenson et al. 2005) та великої кількості випадків (Schover et al. 2002) встановлено, що серед пацієнтів після терапії локалізованого раку передміхурової залози приблизно половина лікувалась від ерекtilьної дисфункції. Сілденафіл найбільш широко застосовувався. Інвазивні стратегії терапії (протез статевого органа, ін'єкції безпосередньо в пеніс, показали кращу ефективність, але застосовувались не так часто; психостатеві рекомендації були найменш ефективними.

Мета-аналіз плацебо-контрольованих випробувань хворих із ерекtilьною дисфункцією змішаної етіології показав успішне застосування простагландину E1 (Urciuoli et al. 2004). В трьох RCTs досліджували психосексуальні розлади у хворих на рак передміхурової залози (Canada et al. 2005; Gi-esler et al. 2005; Lerore et al. 2003), але в жодному не показано відновлення статевої функції.

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не проводив оцінку цієї теми в критеріях економічного пріоритету стану здоров'я; тому література по рентабельності не розглядалась.

### **7.3. Нетримання сечі**

Про різні прояви нетримання сечі сповіщали після терапії раку передміхурової залози. Радикальна простатектомія може призвести до нетримання сечі при напрузі, яке може бути тимчасовим або постійним. Нетримання може бути проблемою після брахітерапії та зовнішньої променевої терапії для пацієнтів у яких проведена також трансуретральна резекція передміхурової залози. Тяжкість симптомів може змінюватись індивідуально. Лікування нетримання сечі включає фізичні підходи (тренування м'язів днища таза та сечового міхура), медичні (лікарські препарати) або хірургічні (ін'єкція наповнювачів, штучних сфінктерів або перінеальних пов'язок). На теперішній час пов'язки проходять клінічні дослідження.

#### **Рекомендації**

- Чоловікам, які мають тривожні урологічні симптоми до початку лікування, потрібно запропонувати урологічне обстеження.
- Пацієнтам, які проходять курс терапії при раку передміхурової залози, необхідно попередити відносно ймовірних впливів на сечовивідну функцію.

**Обґрунтування твердження:** необхідність таких рекомендацій було доказано рядом випадків і підтримано згодою GDG.

- Лікарі та медичні працівники повинні гарантувати доступ до послуг

відповідного спеціаліста для обстеження, діагнозу та консервативної терапії пацієнтам з урологічними симптомами внаслідок лікування. Консервативна терапія може включати такі підходи, як тренування м'язів тазового дна, сечового міхура та фармакотерапію.

- Лікарі та медичні працівники повинні направляти чоловіків з нетриманням сечі, що погано корегується, на консультацію до хірурга для прийняття рішення про імплантацію штучного сфінктера.

**Обґрунтування твердження** : було схвалення GDG та докази із рандомізованих випробувань, що підтримують такі рекомендації.

- Для лікування нетримання сечі при напрузі не рекомендовано введення наповнювачів в дистальний сфінктер сечового міхура.

**Обґрунтування твердження** : результати одного невеликого рандомізованого випробування не підтримують таке втручання.

## Клінічні докази

### *7.3.1. Тренування м'язів тазового дна*

Системні огляди RCTs по тренуванню м'язів тазового дна (PME) у чоловіків (Dorey 2005; Hunter et al. 2004) дають змогу допустити, що при тренуванні PME використовується зворотній біологічний зв'язок, який сприяє більш швидкому відновленню функції після радикальної простатектомії. Рівень утримання сечі через один рік після простатектомії був близьким в групах з PME та без тренування. Два опубліковані задовільні RCTs на основі оглядів (Burgio et al. 2006; Filocamo et al. 2005), показали добрі результати по ранньому тренуванню PME при нетриманні сечі після простатектомії.

В системних оглядах (Dorey 2005; Hunter et al. 2004) зроблено висновок, що отримано недостатньо доказів для підтримки підвищення зворотнього біологічного зв'язку електричною або магнітною стимуляцією PME, RCT, які проводили (Yokooyama et al. 2004), показали більш швидке відновлення після радикальної простатектомії при використанні зовнішнього електричного або магнітного збудження м'язів тазового дна, ніж при тренуванні PME.

### *7.3.2. Хірургічне лікування*

Одне невелике RCT (Imamoglu et al. 2005) порівняло введення уретрального наповнювача з ефективністю штучних сфінктерів сечового міхура AMS 800 при лікуванні нетримання сечі після радикальної простатектомії. У чоловіків з цілковитим нетриманням сечі після простатектомії штучний сфінктер сечового міхура був більш ефективний, якщо оцінювали по кількості використаних прокладок та грамів сечі, яка витекла. У чоловіків з слабо вираженим нетриманням сечі не виявлено значної різниці між цими двома підходами.

## Економічна оцінка стану здоров'я

При літературному пошуку на втручання при нетриманні сечі було ідентифіковано 184 потенційних джерел відповідних статей. Дев'ять із них були прочитані повністю але жодна не оцінювалась, так як не містила економічних оцінок. Неможливо було виконати економічне моделювання, тому що було недостатньо клінічної інформації для побудови моделі.

### 7.4. Лікарський контроль

Звичайний лікарський контроль після терапії локалізованого захворювання використовується:

- для ідентифікації локального рецидиву на стадії, коли може бути ефективною подальша радикальна терапія;
- для ідентифікації та лікування ускладнень від терапії;
- отримати інформацію та адресувати занепокоєння;
- провести ревізію результатів терапії.

Методи моніторингу захворювання та виявлення рецидиву хвороби включають фізичну експертизу, аналізи крові, такі як рівень PSA та візуальні обстеження. Рідко локальний клінічний рецидив може бути виявлено до підвищення PSA від базових значень. Адекватний контроль за чоловіками з підвищенням рівня PSA - важлива зона клінічних протиріч і буде детально розглянутий в Розділі 5.

Традиційна модель для лікарського контролю базувалась на регулярних візитах пацієнтів до своїх лікарів. Альтернативні моделі включають контроль по телефону медсестрою з клініки та первинний лікарський контроль. Незважаючи на те, що лікарський контроль є довгостроковим, його не обов'язково проводити в лікарні.

#### Рекомендації

- Медичні працівники повинні обговорити з кожним пацієнтом з локалізованим раком передміхурової залози<sup>7</sup>, а по бажанню і з його партнером або опікуном, мету, тривалість, частоту та місце знаходження пункту лікарського контролю.
- Чоловікам з раком передміхурової залози потрібно дати чітку інформацію про можливі довгострокові побічні ефекти, а також визначитись, коли та як про них сповістити.
- Чоловіки з раком передміхурової залози, які обрали режим обережного очікування без паліативної терапії, повинні проходити контроль в відповідності з вимогами урологічних MDT та спеціальних наглядових організацій. Необхідно визначати рівень PSA один раз на рік.
- Рівні PSA для всіх хворих на рак передміхурової залози, які підлягали радикальній терапії, необхідно визначити в перші 6 тижнів після лікування, принаймні, кожні 6 місяців на протязі перших двох років, а потім один раз на рік.



- Звичайне ректальне пальцеве обстеження (DRE) не рекомендується для хворих на рак передміхурової залози, якщо у них не змінюється базовий рівень PSA.
- Після двох років чоловікам зі стабільним рівнем PSA та без значних ускладнень терапії, потрібно запропонувати лікарський контроль за межами лікарні (наприклад, при первинному спостереженні) по телефону або по безпечному електронному зв'язку, якщо вони не беруть участі в клінічному дослідженні, яке потребує більш формального лікарського контролю. Повинен бути запропонований та обговорений прямий доступ до урологічних MDT.  
**Обґрунтування твердження:** при відсутності надійних доказів ці рекомендації базуються на згоді GDG.

<sup>7</sup> Це може стосуватись також хворих з прогресією локалізованого раку передміхурової залози.

### Клінічні докази

При літературному пошуку не ідентифіковано досліджень, в яких би порівнювали частоту лікарського контролю.

Деякі автори рекомендували схеми лікарського контролю (Carroll et al. 2001; Catton et al. 2003; Edelman et al. 1997; 2003 Yao & DiPaola), але жодна з них не базується на результатах системного огляду доказів. В дослідженнях переносимості стратегій первинного піклування щодо віддалених наслідків не сповістили про кількість рецидивів захворювання та виживаність (Rose et al. 1996; Cathala et al. 2003; Booker et al. 2004).

### Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводив оцінку цієї теми в критеріях економічного пріоритету стану здоров'я; тому література по рентабельності не розглядалась.

### Наукові рекомендації

- Необхідні подальші дослідження по ідентифікації прогностичних індикаторів для ефективної диференціації між пацієнтами, які можуть померти маючи рак передміхурової залози та тими, що можуть померти від раку передміхурової залози.
- Необхідні подальші дослідження ефективності та рентабельності терапій, направлених на усунення захворювання у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, з прогресією локалізованого захворювання і з рецидивом локалізованої хвороби. Таке дослідження повинно включати сувору експертизу значимості процедур, таких як брахітерапія (тільки локалізоване захворювання), кріохірургія та фокусований ультразвук високої інтенсивності а також комбінації хірургії та променевої терапії з гормональною та хіміотерапією. Кінцеві результати повинні включати виживаність, локальні рецидиви, токсичність і результати якості життя.

- Необхідно провести дослідження причин та клінічні випробування профілактики і контролю перебігу індукованої опроміненням ентеропатії.
- Необхідно провести подальші дослідження з вибору часу та ефективності лікування еректильної дисфункції після усіх терапій раку передміхурової залози.
- Необхідно провести дослідження причин, профілактики та стратегії терапії нетримання сечі у хворих на рак передміхурової залози.

### Перелік посилань

- Albertsen, P. C., Hanley, J. A. & Fine, J. (2005) 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 293: 2095–2101.
- Akakura, K., Suzuki, H., Ichikawa, T., Fujimoto, H., Maeda, O., Usami, M., Hirano, D., Takimoto, Y., Kamoto, T., Ogawa, O., Sumiyoshi, Y., Shimazaki, J. & Kakizoe, T. (2006) A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy Plus Endocrine Therapy versus External Beam Radiotherapy Plus Endocrine Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results at Median Follow-up of 102 Months. *Jpn. J Clin Oncol*, 36: 789–793.
- Beerlage, H. P., Thuroff, S., Debruyne, F. M., Chaussy, C. & de la Rosette, J. J. (1999) Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carcinoma. *Urology*, 54: 273–277.
- Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Haggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S., Spangberg, A., Busch, C., Nordling, S., Garmo, H., Palmgren, J., Adami, H. O., Norlen, B. J., Johansson, J. E., Scandinavian Prostate Cancer Group & 4. (2005) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 352: 1977–1984.
- Booker, J., Eardley, A., Cowan, R., Logue, J., Wylie, J. & Caress, A. (2004) Telephone first post-intervention follow-up for men who have had radical radiotherapy to the prostate: evaluation of a novel service delivery approach. *European Journal of Oncology Nursing*; 8(4): 325–333.
- Brock, G., Nehra, A., Lipshultz, L. I., Karlin, G. S., Gleave, M., Seger, M. & Padma-Nathan, H. (2003) Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 170: 1278–1283.
- Burgio, K. L., Goode, P. S., Urban, D. A., Umlauf, M. G., Locher, J. L., Bueschen, A. & Redden, D. T. (2006) Preoperative biofeedback assisted behavioral training to decrease post-prostatectomy incontinence: A randomized, controlled trial. *J Urol*, 175: 196–201.

- Buron C; Le Vue B; Cosset J-M; Pommier P; Peiffert D; Delannes M; Flam T; Guerief S; Salem N; Chauvenic L and Livartowski A. (2007) Brachytherapy versus prostatectomy in the localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67(3): 812–822.
- Calvert, N.W., et al., (2003) Effectiveness and cost-effectiveness of prognostic markers in prostate cancer. *British Journal of Cancer* 88(1): 31–35.
- Canada, A. L., Neese, L. E., Sui, D. & Schover, L. R. (2005) Pilot intervention to enhance sexual rehabilitation for couples after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer*, 104: 2689–2700.
- Carroll, P., Coley, C., McLeod, D., Schellhammer, P., Sweat, G., Wasson, J., Zietman, A. & Thompson, I. (2001) Prostate-specific antigen best practice policy—part II: prostate cancer staging and post-treatment follow-up. [Review] [38 refs]. *Urology*, 57: 225–229.
- Carson, C. C., Burnett, A. L., Levine, L. A. & Nehra, A. (2002) The efficacy of sildenafil citrate (Viagra(R)) in clinical populations: An update. *Urology*, 60: 12–27.
- Cathala, N., Brillat, F., Mombet, A., Lobel, E., Prapotnich, D., Alexandre, L. & Vallancien, G. (2003) Patient followup after radical prostatectomy by internet medical file. *J Urol*, 170: 2284–2287.
- Catton, C., Milosevic, M., Warde, P., Bayley, A., Crook, J., Bristow, R. & Gospodarowicz, M. (2003) Recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: Follow-up strategies and management. *Urol Clin North Am*, 30: 751–+.
- Chaussy, C. & Thuroff, S. (2003) The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Current Urology Reports*, 4: 248–252.
- Chin, J. L., Ng, C. K., Touma, N. J., Pus, N. J., Hardie, R., Abdelhady, M., Rodrigues, G., Radwan, J., Venkatesan, V., Moussa, M., Downey, D. B. & Bauman, G. (2007) Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*
- Dearnaley, D. P., Khoo, V. S., Norman, A. R., Meyer, L., Nahum, A., Tait, D., Yarnold, J. & Horwich, A. (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*, 353: 267–272.
- Dearnaley, D. P., Hall, E., Lawrence, D., Huddart, R. A., Eeles, R., Nutting, C. M., Gadd, J., Warrington, A., Bidmead, M. & Horwich, A. (2005) Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*, 92: 488–498.
- Dearnaley, D. P., Sydes, M. R., Graham, J. D., Aird, E. G., Bottomley, D., Cowan, R. A., Huddart, R. A., Jose, C. C., Matthews, J. H., Millar, J., Moore, A. R., Morgan, R. C., Russell, J. M., Scrase, C. D., Stephens, R. J., Syndikus, I. & Parmar, M. K. (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 8: 475–487.
- Denton, A., Forbes, A., Andreyev, J. & Maher, E. J. (2002). Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis [Cochrane review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2002 Issue 1* Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Donnelly, B., Saliken, J., Brasher, P., Ernst, D., Lau, H., Rewcastle, J. & Trpkov, K. A Randomized Trial of External Beam Radiotherapy Versus Cryoablation in Patients with Localized Prostate Cancer. The American Urological Association Annual Meeting. Abstract 1141. 2007.
- Dorey, G. (2005) Men's health. Restoring pelvic floor function in men: review of RCTs. *Br J Nurs*. 14(19): 1014–1018.
- Doust, Miller, Duchesne, Kitchener and Weller (2004). A systematic review of brachytherapy: is it an effective and safe treatment for localised prostate cancer. *Australian Family Physician*, vol. 33, no. 7 pp. 525–529.
- Edelman, M. J., Meyers, F. J. & Siegel, D. (1997) The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. [Review] [133 refs]. *J Gen Intern.Med*, 12: 318–331.
- Ficarra, V., Antoniolli, S. Z., Novara, G., Parisi, A., Fracalanza, S., Martignoni, G. & Artibani, W. (2006) Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer. *BJU International*, 98: 1193–1198.
- Filocamo, M. T., Li, M., Del, P. G., Cecconi, F., Marzocco, M., Tosto, A. & Nicita, G. (2005) Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol*, 48: 734–738.
- Ganzer, R., Rogenhofner, S., Walter, B., Lunz, J. C., Schostak, M., Wieland, W. F. & Blana, A. (2007) PSA Nadir Is a Significant Predictor of Treatment Failure after High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Treatment of Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*.
- Giesler, R. B., Given, B., Given, C. W., Rawl, S., Monahan, P., Burns, D., Azzouz, F., Reuille, K. M., Weinrich, S., Koch, M. & Champion, V. (2005) Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer*, 104: 752–762.
- Gelet, A., Chapelon, J. Y., Bouvier, R., Pangaud, C. & Lasne, Y. (1999) Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: Preliminary results. *J Urol*, 161: 156–162.
- Gelet, A., Chapelon, J. Y., Bouvier, R., Rouviere, O., Lasne, Y., Lyonnet, D. & Dubernard, J. M. (2000) Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer.[erratum appears in J Endourol 2000 Oct;14(8):697]. *J Endourol.*, 14: 519–528.
- Horwitz, E.M. Hanlon, AL (1999) The cost effectiveness of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 45(5): 1219–1225.
- Hummel, S., Paisley, S., Morgan, A., Currie, E. & Brewer, N. (2003) Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. [Review] [175 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 7: iii-157.
- Hunter, K. F., Moore, K. N., Cody, D. J. & Glazener, C. M. A. (2004) Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence [Cochrane review]. 2004 ;(2): .
- Incrocci, L., Slagter, C., Slob, A. K. & Hop, W. C. (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 66: 439–444.

- Incrocci, L., Koper, P. C., Hop, W. C. & Slob, A. K. (2001) Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat. Oncol Biol. Phys.*, 51: 1190–1195.
- Imamoglu, M. A., Tuygun, C., Bakirtas, H., Yigitbasi, O. & Kiper, A. (2005) The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macropastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Lur Urol*, 47: 209–213.
- Klotz, L 'A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed with Favourable Risk Prostate Cancer [STARTI]' [online]. Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CIG-PR11> [accessed 23 July 2007]
- Konski A et al. (2006) Using decision analysis to determine the cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 66(2): 408–415.
- Koper, P. C., Jansen, P., van, P. W., van, O. M., Wijnmaalen, A. J., Lebesque, J. V. & Levendag, P. C. (2004) Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiother. Oncol*, 73: 1–9.
- Lee, H. M., Hong, J. H. & Choi, H. Y. (2006) High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 9: 439–443.
- Lepore, S. J., Helgeson, V. S., Eton, D. T. & Schulz, R. (2003) Improving quality of life in men with prostate cancer: a randomized controlled trial of group education interventions. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 22: 443–452.
- Lukka, H., Hayter, C., Julian, J. A., Warde, P., Morris, W. J., Gospodarowicz, M., Levine, M., Sathya, J., Choo, R., Prichard, H., Brundage, M. & Kwan, W. (2005) Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 23: 6132–6138.
- Martin, R. M., Gunnell, D., Hamdy, F., Neal, D., Lane, A. & Donovan, J. (2006) Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: A systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology*, 176: 439–449.
- McGough, C., Baldwin, C., Frost, G. & Andreyev, H. J. (2004) Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *British Journal of Cancer*, 90: 2278–2287.
- Montorsi, F., Padma-Nathan, H., McCullough, A., Brock, G. B., Broderick, G., Ahuja, S., Whitaker, S., Hoover, A., Novack, D., Murphy, A. & Varanese, L. (2004) Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 172: 1036–1041.
- National Institute for Clinical Excellence (2002). *Guidance on cancer services - improving outcomes in urological cancers. The manual*. London: National Institute for Clinical Excellence.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2005a) Cryotherapy as a primary treatment for prostate cancer. NICE Interventional Procedure Guidance 145. Available from [www.nice.org.uk/IPG145](http://www.nice.org.uk/IPG145)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2005b) Cryotherapy for recurrent prostate cancer. NICE interventional procedure guidance 119. Available from [www.nice.org.uk/IPG119](http://www.nice.org.uk/IPG119)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2005c) High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. NICE interventional procedure guidance 118. Available from [www.nice.org.uk/IPG118](http://www.nice.org.uk/IPG118)
- Nilsson, S., Norlen, B. J. & Widmark, A. (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. [Review] [390 refs]. *Acta Oncol*, 43: 316–381.
- Norderhaug, Dahl, Høisæter, Heikkilä, Klepp, Olsen, Kristiansen, Wæhre, Johansen. (2003) Brachytherapy for prostate cancer: A systematic Review of Clinical and Cost Effectiveness. *European Urology*, 44: 40–46
- Paulson, D. F., Lin, G. H., Hinshaw, W. & Stephani, S. (1982) Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 128: 502–504.
- Peeters, S. T., Heemsbergen, W. D., Koper, P. C., van Putten, W. L., Slot, A., Dielwart, M. F., Bonfrer, J. M., Incrocci, L. & Lebesque, J. V. (2006) 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*, 24: 1990–1996.
- Poissonnier, L., Chapelon, J. Y., Rouviere, O., Curiel, L., Bouvier, R., Martin, X., Dubernard, J. M. & Gelet, A. (2007) Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol.*, 51: 381–387.
- Poissonnier, L., Gelet, A., Chapelon, J. Y., Bouvier, R., Rouviere, O., Pangaud, C., Yonnet, D. & Dubernard, J. M. (2003) [Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA < or + 10ng/ml]. *Prog. Urol*, 13: 60–72.
- Pollack, A., Zagars, G. K., Starkschall, G., Antolak, J. A., Lee, J. J., Huang, F., Von Eschenbach, A. C., Kuban, D. A. & Rosen, I. (2002) Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53: 1097–1105.
- Rose, M. A., Shrader-Bogen, C. L., Korlath, G., Priem, J. & Larson, L. R. (1996) Identifying patient symptoms after radiotherapy using a nurse-managed telephone interview. *Oncol Nurs. Forum*; 23(1):99–102.
- Schover, I. R., Fouladi, R. T., Warneke, C. L., Neese, L., Klein, F. A., Zippe, C. & Kupelian, P. A. (2002) The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer*, 95: 2397–2407.
- Sherman, D. M., Mangini, L., Poirier, P. & Kadish, S. P. (1989) Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea. *Advances in Therapy*, 6: 103–111.
- Shelley, M., Wilt, T., Coles, B. & Mason, M. (2007) Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, CID005010
- Steineck, G., Helgeson, F., Adolfsson, J., Dickman, P. W., Johansson, J. E., Norlen, B. J., Holmberg, L. & Scandinavian Prostatic Cancer Group (2002) Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 347: 790–796.
- Stephenson, R. A., Mori, M., Hsieh, Y. C., Beer, T. M., Stanford, J. L., Gilliland, F. D., Hoffman, R. M. & Potosky, A. L. (2005) Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*, 174: 646–650.

- Thuroff, S., Chaussy, C., Vallancien, G., Wieland, W., Kiel, H. J., Le, D. A., Desgrandchamps, F., de la Rosette, J. J. & Gelet, A. (2003) High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol.*, 17: 673–677.
- Uchida, T., Ohkusa, H., Yamashita, H., Shoji, S., Nagata, Y., Hyodo, T. & Satoh, T. (2006) Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol.*, 13: 228–233.
- Uchida, T., Baba, S., Irie, A., Soh, S., Masumori, N., Tsukamoto, T., Nakatsu, H., Fujimoto, H., Kakizoe, T., Ueda, T., Ichikawa, T., Ohta, N., Kitamura, T., Sumitomo, M., Hayakawa, M., Aoyagi, T., Tachibana, M., Ikeda, R., Suzuki, K., Tsuru, N., Suzuki, K., Ozono, S., Fujimoto, K., Hirao, Y., Monden, K., Nasu, Y., Kumon, H., Nishi, K., Ueda, S., Koga, H. & Naitoh, S. (2005) Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study. *Hinyokika Kyo - Acta Urologica Japonica*, 51: 651–658.
- Uchida, T., Sanghvi, N. T., Gardner, T. A., Koch, M. O., Ishii, D., Minei, S., Satoh, T., Hyodo, T., Irie, A. & Baba, S. (2002) Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology*, 59: 394–398.
- Vernia, P., Fracasso, P. L., Casale, V., Villotti, G., Marcheggiano, A., Stigliano, V., Pinnaro, P., Bagnardi, V. & Caprilli, R. (2000) Topical butyrate for acute radiation proctitis: Randomised, crossover trial. *Lancet*, 356: 1232–1235.
- Urciuoli, R., Cantisani, T. A., Carlinil, M., Giuglietti, M. & Botti, F. M. (2004) Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction [Cochrane review].(2).
- Yao, S. L. & DiPaola, R. S. (2003) An evidence-based approach to prostate cancer follow-up. [Review] [56 refs]. *Semin.Oncol*, 30: 390–400.
- Yavuz, M. N., Yavuz, A. A., Aydin, F., Can, G. & Kavgaci, H. (2002) The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: A randomized controlled study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 54: 195–202.
- Yeoh, E. E. K., Fraser, R. J., McGowan, R. E., Botten, R. J., Di Matteo, A. C., Roos, D. E., Penniment, M. G. & Borg, M. F. (2003) Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a Phase III randomized trial. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 55: 943–955.
- Yokoyama, T., Nishiguchi, J., Watanabe, T., Nose, H., Nozaki, K., Fujita, O., Inoue, M. & Kumon, H. (2004) Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urology*, 63: 264–267.

## **8. Лікування рецидивів після радикальної терапії**

### **8.1. Вступ**

Біохімічний рецидив після радикальної терапії локалізованого раку передміхурової залози є загальною клінічною проблемою в клініці раку передміхурової залози. Симптоматика ідентифікується для пацієнтів, у яких біохімічний рецидив передбачає високий ризик ускладнення перебігу захворювання або летальності.

Специфічний антиген передміхурової залози (PSA)<sup>1</sup> є білком, який продукується злоякісними або доброякісними епітеліоцитами передміхурової залози. Радикальне лікування направлене на знищення ракових клітин, внаслідок чого руйнується також прилегла тканина передміхурової залози.

### **8.2. Визначення біохімічних показників рецидиву**

Біохімічні показники рецидиву різняться в залежності від радикальної терапії. При радикальній хірургії прагнуть видалити усю тканину передміхурової залози. Рівень PSA в сироватці повинен впасти до значень (за звичай <0,1нг/мл) та залишатися у цьому діапазоні. Опромінення також призводить до загибелі клітин і падіння рівня PSA в сироватці. Підвищення рівня PSA, яке виявляється під час лікарського контролю, вказує на ймовірну присутність злоякісних клітин локально в передміхуровій залозі або у віддалених ділянках. Однак наслідком цього не обов'язково має бути клінічний рецидив або смерть від раку.

Рівень підвищення PSA після радикального лікування є важливим прогностичним фактором рецидиву раку передміхурової залози, який пов'язаний з летальністю. Інформативними показниками підвищення ризику є також інші фактори, такі як бал за шкалою Глісона  $\geq 8$  та період часу підвищення рівня PSA після радикального лікування. Аналіз біохімічних показників рецидиву може ускладнюватись за рахунок різних методик кількісного аналізу PSA.

#### **Рекомендація**

- Регулярне визначення рівня специфічного антигену передміхурової залози (PSA) після радикального лікування потрібно проводити, використовуючи ту ж саму методику кількісного аналізу.

**Обґрунтування твердження:** внесення цієї рекомендації було схвалено GDG, згода базується на відомій варіабельності кількісного аналізу.

#### **8.2.1. Після радикальної простатектомії**

Присутність будь-якого рівня PSA, що виявляється в периферійній крові часто інтерпретується, як показник клінічно значущого рецидиву, хоча у деяких пацієнтів такий фоновий рівень може бути пов'язаний з доброякісною тканиною передміхурової залози. Ймовірність існування залишкової хвороби,

яка може призвести до клінічної прогресії, дає підставу використовувати більш надійний показник рівня PSA > 0,4 нг/мл та його підвищення.

### **8.2.2. Після радикальної променевої терапії**

Зазвичай, рівень PSA не знижується до нуля після радикальної зовнішньої променевої терапії. Для клінічного або віддаленого рецидиву після радикальної терапії рекомендується враховувати біохімічні показники рецидиву постійного значення, що перевищують нижній рівень чутливості методу. Необхідно враховувати незначне підвищення рівня PSA, яке спостерігалось після закінчення неoad'ювантної або ад'ювантної гормональної терапії. За згодою ASTRO, 2005, рівень PSA, що перевищує початковий самий низький рівень на + 2 нг/мл (Roach, 2006), був чутливим для 74% та специфічним для 71% будь-яких клінічних невдач.

---

<sup>1</sup> Для отримання додаткової інформації про PSA будь-ласка див. Додаток 1.

### **8.2.3. Після брахітерапії низькими дозами**

Зазвичай, рівень PSA поступово знижується після брахітерапії, але не падає до нуля. Рівень може також тимчасово підвищитися (різкий скачок PSA) на початку терапії. Найбільш чутливим та специфічним показником наявності захворювання або рецидиву, як і при зовнішній променевої терапії, був приріст рівня + 2 нг/мл.

#### **Клінічні докази**

Результати представлені описом серії випадків та висновки клінічних досліджень показують, що не в усіх чоловіків з біохімічним рецидивом після таргетної терапії раку передміхурової залози смерть настає від раку передміхурової залози, виявлених або віддалених метастазів (Vicini et al. 2005; Round et al. 1999). Враховуючи це, досліджували біохімічні показники клінічно значимого рецидиву. Подвоєння рівня PSA менш ніж за 3 місяці було поганим прогностичним признаком для виживаності при раку (Freedland et al. 2005; D'Amico et al. 2004) та загальної виживаності (Amico et al. 2004). Бал за шкалою Глісона був прогностичним фактором специфічної виживаності при захворюванні (Freedland et al. 2005; Kwan et al. 2006).

## **8.3. Визначення біохімічних показників рецидиву:**

### **8.3.1. Після простатектомії**

В оглядах літератури, які порівнювали біохімічні показники рецидиву у великій групі пацієнтів після радикальної простатектомії, представлена велика кількість даних про біохімічні показники рецидиву (Vicini 2005; Cookson et al. 2007), зазвичай це рівень PSA 0,4 нг/мл або більше та його зростання, а також рівень PSA 0,2 нг/мл або вище та зростання (Cookson et al. 2007). Stephenson et al. (2006). Фактором, що корелював з метастатичною прогресією був рівень PSA 0,4 нг/мл, або вище та наростання рівня. Нещодавно група ASTRO

схвалила рівень 0,2 нг/мл або вище, а також його збільшення внаслідок високої чутливості (Cookson et al. 2007).

### **8.3.2. Після зовнішньої променевої терапії (EBRT)**

Мета-аналіз результатів обстежень пацієнтів використовувався для перевірки 102 визначень біохімічних показників рецидиву після зовнішньої променевої терапії (Kuban et al. 2005; Horwitz et al. 2005). Було встановлено, що найбільш чутливим та специфічним фактором для клінічного та віддаленого прогнозу перебігу захворювання було фіксоване підвищення рівня PSA на 2 або 3 нг/мл від самого низького базового рівня.

### **8.3.3. Після брахітерапії**

В роботі Kuban et al. (2006) визначили найбільш чутливі та специфічні практичні значення біохімічних показників рецидиву після брахітерапії на рівні + 1 нг/мл та самий низький базовий рівень + 2 нг/мл (ASTRO 2005). Чутливість та специфічність визначена ASTRO 2005 була подібна до значень, отриманих у хворих при променевої терапії (Kuban et al. 2005; Horwitz et al. 2005). У результатах ASTRO 2005 похибка була 2 % внаслідок різкого підняття рівня PSA у великій кількості пацієнтів після зовнішньої променевої терапії або брахітерапії раку передміхурової залози (Pickles 2006).

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не проводила оцінку цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не розглядалась література з рентабельності.

## **8.4. Визначення біохімічних показників рецидиву**

При підтвердженні рецидиву за біохімічними показниками наступні обстеження можуть включати: біопсію, локальну (тазову) рентгенографію та сканування кісток для виявлення метастазів.

### **8.4.1. Біопсія**

Біопсія передміхурового шару після радикальної простатектомії дає змогу ідентифікувати існування локалізованого рецидиву. Однак позитивні результати біопсії не виключають метастатичної хвороби, а негативні результати біопсії не виключають локальний рецидив. Тому результати біопсії мало інформативні для вибору тактики лікування. Після променевої терапії, включаючи брахітерапію, традиційна біопсія передміхурової залози не доповнює клінічно значиму інформацію до отриманих результатів серійного визначення рівня PSA.

#### **Рекомендації**

Немає необхідності проводити біопсію передміхурового шару після радикальної простатектомії у чоловіків при раку передміхурової залози.



Біопсію передміхурової залози після променевої терапії необхідно проводити у хворих на рак передміхурової залози, які знаходяться на локальній консервативній терапії в контексті клінічного випробування.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації базуються на доказах, що отримані в невеликій серії випадків.

### Клінічні докази

Про позитивні результати біопсії для хворих з біохімічним рецидивом після простатектомії сповіщають в діапазоні від 41 до 55% випадків (Scattoni et al. 2004). Хворі з можливими позитивними результатами біопсії, як правило, потребували декількох процедур біопсії, щоб виключити значний ризик хибнонегативного результату. За згодою ASTRO (Cox et al. 1999) розглянули докази, представлені для серії випадків біопсії передміхурової залози після променевої терапії та прийшли до висновку, що не рекомендується рутинна біопсія передміхурової залози після променевої терапії, так як вона не доповнює інформації до доказів, отриманих після послідовного вимірювання PSA.

### Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводила оцінки цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не розглядалась література з рентабельності.

#### 8.4.2. Томографія (візуалізація)

Томографія ядерно-магнітного резонансу (MRI) дає змогу отримати додаткові докази до біохімічних показників рецидиву, що можуть бути корисними при виборі подальшої локальної терапії. Вона дає можливість виявити екстракапсулярні ураження, залучення сім'яників або лімфаденопатію, що може перешкоджати проведенню радикальної терапії.

Шанс виявлення метастазів у кістки у хворих з біохімічним рецидивом найбільш корелює з базовим рівнем PSA та його підвищенням.

#### Рекомендації

Для хворих з доказаним біохімічним рецидивом після радикальної терапії необхідно враховувати наступні застереження при виборі стратегії радикальної терапії:

- Рутинна MRI не проводиться перед променевою терапією хворих на рак передміхурової залози
- Необхідно ізогностити кістки, якщо симптоми або тенденції рівня PSA вказують на ймовірність метастазування.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації базуються на доказах із серії випадків та схвалені GDG.

## Клінічні докази

При літературному пошуку не виявлено досліджень, в яких би повідомлялось про вплив біохімічного рецидиву на стадію захворювання та на результати лікування пацієнтів. Малочисельні описи серії випадків сповіщають про високу чутливість та специфічність MRI для виявлення локальних рецидивів після простатектомії (Sella et al. 2004; Silverman & Krebs 1997) але не після променевої терапії (Sala et al. 2006; Coakley 2004).

Рівень позитивного сканування кісток при злоякісному перебігу у чоловіків з біохімічними рецидивами після радикальної простатектомії складав 4 - 14% в чотирьох представлених випадках (Cher et al. 1998; Dotan 2005; Okotie et al. 2004; Kane 2003). Рівень сканувань підозрілих або сумнівних випадків (але в кінцевому рахунку доброякісних) складав від 3 до 8%, що викликає питання щодо специфічності сканування кісток. Параметри збільшення росту PSA, такі як швидкість, кут нахилу проростання були більш інформативними, ніж сканування кісток. При позитивних результатах сканування кісток ризик для пацієнтів з рівнем PSA менш ніж 10 нг/мл був від 1 до 3 % у двох випадках (Cher et al. 1998; Okotie et al. 2004), в порівнянні з 75%, якщо рівень PSA був вище 10 нг/мл (Okotie et al. 2004).

В одному дослідженні рішення по стратегії консервативної терапії змінювались на основі результатів томографії ProstaScint (Jani 2004), однак було недостатньо доказів для використання результатів ProstaScint для прогнозу консервативної терапії (Levesque et al. 1998; Proano 2006; Mohideen 2002; Thomas et al. 2003, Nagda et al. 2007).

## Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводила оцінку цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому література з рентабельності не розглядалась.

## 8.5. Контроль біохімічного рецидиву

Поки що невідомо, чи потрібно лікувати рецидив, який діагностований лише на біохімічних даних, не чекаючи його клінічних проявів та впливу на виживаність.

Біохімічний рецидив після радикальної терапії у багатьох випадках, не призводить до метастазування або до смерті від раку передміхурової залози. Необхідність проведення терапії пацієнтам з біохімічним рецидивом частково залежить від швидкості зростання рівня PSA, як показника клінічної прогресії. Вибір терапії може розділятися на локальні та системні методи лікування.

### Рекомендації

- Біохімічний рецидив (тільки підвищення рівня PSA) не обов'язково може призводити до безпосередніх змін стратегії терапії.
- Біохімічний рецидив необхідно оцінити в часі подвоєння рівня PSA, базуючись, як мінімум, на 3 визначеннях за 6-ти місячний період.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації підтримуються доказами з експериментальних та клінічних досліджень.

### 8.5.1. Локальна консервативна терапія

#### *Для хворих з біохімічним рецидивом після радикальної простатектомії*

Огляди сучасної лікувальної практики Великобританії показали велику варіабельність у виборі консервативної променевої терапії для хворих. Залишаються відкритими питання, чи застосовувати променеви терапію тільки при підтвердженні рецидиву або коли досягнуті порогові значення PSA; проводити опромінення тільки передміхурового шару залози або також оточуючих тканин; чи застосовувати додатково ад'ювантну гормональну терапію.

#### **Рекомендації**

- Пацієнтам з біохімічним рецидивом після радикальної простатектомії без виявлених метастазів необхідно запропонувати ранню радикальну променеви терапію передміхурового шару.

**Обґрунтування твердження:** існує діапазон доказів для підтримки цієї рекомендації.

- Допускається, що пацієнти з біохімічним рецидивом можуть прийняти участь у відповідних клінічних випробуваннях <sup>2</sup>

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується на згоді GDG.

#### *Для чоловіків з біохімічним рецидивом після радикальної променевої терапії (зовнішньої або брахітерапії)*

Консервативні локальні методи лікування біохімічного рецидиву після променевої терапії (зовнішньої або брахітерапії) включають радикальну простатектомію, кріотерапію та локалізований ультразвук високої інтенсивності. Показано, що консервативна радикальна простатектомія потребує біохімічного контролю у відібраних пацієнтів, але супроводжується високим ризиком ускладнень, таких як нетримання сечі, імпотенція та кишкові пошкодження, якщо вона є терапією першої лінії.

### 8.5.2. Системна терапія

Гормональна терапія дає змогу контролювати симптоматику, прогресію або метастазування, як після хірургії так і після опромінення. Існує варіабельність в лікувальній практиці відносно показань для застосування та обмеження гормональної терапії в цих ситуаціях. Інші системні методи лікування - це хіміотерапія, бісфосфонати та целококсиб - проходять клінічні дослідження.

**Рекомендації**

- Гормональна терапія, зазвичай, не рекомендується пацієнтам при раку передміхурової залози при біохімічному рецидиві, якщо у них відсутні:
  - симптоматика локальної прогресії захворювання або
  - верифіковані метастази або
  - час подвоєння рівня PSA <3 місяців.

**Обґрунтування твердження:** існують докази із рандомізованих контрольованих досліджень, що підтримують цю рекомендацію.

**Клінічні докази**

Існує небагато доказів застосування консервативної простатектомії. Оцінка специфічного виживання при захворюванні (Bianco et al. 2005; Ward et al. 2005) (Sanderson, 2006) та рівня ускладнень (Stephenson et al. 2004; Ward et al. 2005) (Sanderson, 2006) отримана із ряду описаних випадків. В настановах NICE з оперативного втручання методом консервативної кріотерапії (Національний інститут здоров'я та клінічного догляду 2005) розглянуто опис семи випадків з обмеженим вивченням віддалених результатів. Про 79 % п'ятирічну виживаність після захворювання сповіщалося в одному дослідженні.

В системному огляді (Nilsson, Norlen & Widmark, 2004) із десяти ретроспективних описів серії випадків був зроблений висновок, що після радикальної простатектомії (з несприятливими факторами) ад'ювантна EBRT показала кращі результати по виживаності, ніж консервативна терапія або в випадках, коли EBRT не застосовувалась після операції. Аналогічно консервативна EBRT ймовірно показувала трохи кращі результати, ніж без застосування консервативної EBRT. В одному дослідженні (Macdonald et al. 2004) сповіщали результати після консервативної променевої терапії для пацієнтів тільки з біохімічним рецидивом та для хворих з рецидивом, який виявлявся пальпаторно. Загальна п'ятирічна виживаність складала 95% у хворих, яких лікували при біохімічному рецидиві в порівнянні з 76% у хворих з рецидивом, який виявлявся за допомогою пальпації.

---

<sup>2</sup> Наприклад RADICALS ([www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp))

**Клінічні докази (продовження).**

При літературному пошуку не ідентифіковано рандомізованих досліджень терапії тільки PSA- рецидиву. Непрямі докази поступають із системного огляду (Wilt et al. 2001) чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень (RCTs) негайної проти відтермінованої гормональної терапії у пацієнтів з прогресуючим раком передміхурової залози. Мета-аналіз показав незначне, статистично невірогідне покращення загального стану здоров'я та специфічну виживаність на протязі 1, 2 та 5 років на користь ранньої терапії. В огляді зроблено висновок, що отримано недостатньо доказів про використання супресії андрогенів у пацієнтів при клінічно локалізованому захворюванні, у яких встановлено біохімічний рецидив без інших симптомів.

Moul et al. (2004) вивчали вибір часу для гормональної терапії в описі великої серії випадків пацієнтів із біохімічними рецидивами. Не виявлено різниці в метастазуванні та виживаності в ранніх та відтермінованих групах гормональної терапії. Однак, аналіз підгрупи показав значно кращі показники виживаності без метастазів для пацієнтів з високим ризиком, яким гормональну терапією застосовували негайно.

### Економічна оцінка стану здоров'я

В літературному огляді з лікування біохімічних рецидивів ідентифіковано 20 ймовірно відповідних статей, однак жодна з них не використана для оцінки, так як вони не включали економічних оцінок. Соціологічні дослідження демонстрували високоякісні клінічні докази, однак основа доказів була маловагомою, щоб гарантувати подальший розгляд рентабельності та нового економічного моделювання.

### Наукові рекомендації

• Клінічні дослідження необхідно моделювати таким чином, щоб вивчити вплив локальних методів консервативної терапії на якість життя у пацієнтів з біохімічним рецидивом після променевої терапії.

### Перелік посилань

- Bianco, F. J., Scardino, P. T., Stephenson, A. J., Diblasio, C. J., Fearn, P. A. & Eastham, J. A. (2005) Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 62: 448-453.
- Cher, M. L., Bianco, F. J., Lam, J. S., Davis, I. P., Crignon, D. J., Sakr, W. A., Banerjee, M., Pontes, J. E. & Wood, D. P. (1998) Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol*, 160: 1387-1391.
- Coakley, F. (2004) Endorectal MR imaging MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: Preliminary experience. *Radiology*, 233: 441-448.
- Cookson, M. S., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., D'Amico, A. V., Dmochowski, R. R., Eton, D. T., Forman, J. D., Goldenberg, S. L., Hernandez, J., Higano, C. S., Kraus, S. R., Moul, J. W., Tangen, C., Thrasher, J. B. & Thompson, I. (2007) Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the re. *J Urol*, 177: 540-545.
- Cox, J. D., Gallagher, M. J., Hammond, E. H., Kaplan, R. S., Schellhammer, P. F., Crook, J. M., Leibel, S. A., Forman, J. D., Grimm, P. D., Zietman, A. L., Hudson, M. A., Schild, S. A., Beyer, D. C., Hussey, D. H., Thames, H. & Shipley, W. U. (1999) Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 17: 1155-1163.
- D'Amico, A. V., Moul, J., Carroll, P. R., Sun, L., Lubeck, D. & Chen, M. H. (2004) Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*, 172: S42-S46.
- Dotan (2005). Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 23.
- Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C. & Partin, A. W. (2005) Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy.[see comment]. *JAMA*, 294: 433-439.
- Horwitz, E. M., Thames, H. D., Kuban, D. A., Levy, L. B., Kupelian, P. A., Martinez, A. A., Michalski, J. M., Pisansky, T. M., Sandler, H. M., Shipley, W. U., Zelefsky, M. J., Hanks, G. E. & Zietman, A. L. (2005) 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*, 173: 797-802.
- Jani, A. (2004) Influence of radioimmunosintigraphy on postprostatectomy radiotherapy treatment decision making. *J Nucl Med*, 45: 571.
- Kane. (2003) Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*, 61.
- Kuban, D. A., Thames, H. D. & Shipley, W. U. (2005) Defining recurrence after radiation for prostate cancer. [Review] [34 refs]. *J Urol*, 173: 1871-1878.

- Kuban, D. A., Levy, L. B., Potters, L., Beyer, D. C., Blasko, J. C., Moran, B. J., Ciezki, J. P., Zietman, A. L., Zelefsky, M. J., Pisansky, T. M., Elshaikh, M. & Horwitz, E. M. (2006) Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 65: 1487–1493.
- Kwan, W., Pickles, T., Duncan, G., Liu, M. & Paltiel, C. (2006) Relationship between delay in radiotherapy and biochemical control in prostate cancer. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 66: 663–668.
- Levesque, P. E., Nieh, P. T., Zinman, L. N., Seldin, D. W. & Libertino, J. A. (1998) Radiolabeled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology*, 51: 978–984.
- Macdonald, O. K., Schild, S. E., Vora, S., Andrews, P. E., Ferrigni, R. G., Novicki, D. E., Swanson, S. K. & Wong, W. W. (2004) Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology*, 64: 760–764.
- Mohideen, N. (2002) Role of ProstaScint scan in the assessment of patients who undergo radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 167: 174.
- Moul, J. W., Wu, H., Sun, L., McLeod, D. G., Amling, C., Donahue, T., Kusuda, L., Sexton, W., O'Reilly, K., Hernandez, J., Chung, A. & Soderdahl, D. (2004) Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*, 171: 1141–1147.
- Nagda, S. N., Morideen, N., Lo, S. S., Khan, U., Dillehay, G., Wagner, R., Campbell, S. & Flanagan, R. (2007) Long-term follow-up of In-111-capromab pendetide (ProstaScint) scan as pretreatment assessment in patients who undergo salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 67: 834–840.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Cryotherapy for recurrent prostate cancer. *Interventional Procedure Guidance* 119.
- Nilsson, S., Norlen, B. J. & Widmark, A. (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. [Review] [390 refs]. *Acta Oncol*, 43: 316–381.
- Okotie, O. T., Aronson, W. J., Wieder, J. A., Liao, Y., Dorey, F., deKernion, J. B. & Freedland, S. J. (2004) Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol*, 171: 2260–2264.
- Pickles, T. (2006) Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: Which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 64: 1355–1359.
- Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D. & Walsh, P. C. (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281: 1591–1597.
- Proano, J. (2006) The impact of a negative (111)indium-capromab pendetide scan before salvage radiotherapy. *J Urol*, 175: 1668–1672.
- Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H. & Sandler, H. (2006) 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.*, 65: 965–974.
- Sala, E., Eberhardt, S. C., Akin, O., Moskowitz, C. S., Onyebuchi, C. N., Kuroiwa, K., Ishill, N., Zelefsky, M. J., Eastham, J. A. & Hricak, H. (2006) Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and. *Radiology*, 238: 176–183.
- Sanderson, K. M., Penson, D. F., Cai, J., Groshen, S., Stein, J. P., Lieskovsky, G. & Skinner, D. G. (2006) Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol*, 176: 2025–2031.
- Scattoni, V., Montorsi, F., Picchio, M., Roscigno, M., Salonia, A., Rigatti, P. & Fazio, F. (2004) Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. [Review] [58 refs]. *BJU Int*, 93: 680–688.
- Sella, T., Schwartz, L. H., Swindle, P. W., Onyebuchi, C. N., Scardino, P. T., Scher, H. I. & Hricak, H. (2004) Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology*, 231: 379–385.
- Silverman, J. M. & Krebs, T. L. (1997) MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol.*, 168: 379–385.
- Stephenson, A. J., Kattan, M. W., Eastham, J. A., Dotan, Z. A., Bianco, F. J., Lilja, H. & Scardino, P. T. (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 24: 3973–3978.
- Stephenson, A. J., Scardino, P. T., Bianco Jr, F. J., Diblasio, C. J., Fearn, P. A. & Eastham, J. A. (2004) Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol*, 172: 2239–2243.
- Thomas, C. T., Bradshaw, P. T., Pollock, B. H., Montie, J. E., Taylor, J. M., Thames, H. D., McLaughlin, P. W., DeBiose, D. A., Hussey, D. H. & Wahl, R. L. (2003) Indium-111-capromab pendetide radioimmunoscintigraphy and prognosis for durable biochemical response to salvage radiation therapy in men after failed prostatectomy.[see comment]. *J Clin Oncol*, 21: 1715–1721.
- Vicini, F. A., Vargas, C., Abner, A., Kestin, L., Horwitz, E. & Martinez, A. (2005) Limitations in the use of serum prostate specific antigen levels to monitor patients after treatment for prostate cancer. *J Urol*, 173: 1456–1462.
- Ward, J. F., Sebo, T. J., Blute, M. L. & Zincke, H. (2005) Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: Contemporary outcomes. *J Urol*, 173: 1156–1160.
- Wilt, T., Nair, B., MacDonald, R. & Rutks, I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer [Cochrane review]. 2001 ;(4):

## 9. Прогресія локалізованого раку передміхурової залози

### 9.1. Вступ

Відсутнє універсальне узгоджене визначення щодо прогресії локалізованого раку передміхурової залози. Воно включає спектр захворювань у чоловіків з пухлиною, яка проросла капсулу передміхурової залози (стадія pT3a) до стадії T4, коли пухлина поширюється на сечовий міхур або пряму кишку та розповсюджується на тазові лімфатичні вузли.

Контроль захворювання має місце у пацієнтів з 'локалізованим' раком передміхурової залози але коли існує ризик екстракапсулярного поширення (тобто бал за шкалою Глісона  $\geq 8$  або PSA  $> 20$ ), то в таких випадках можна стверджувати про прогресію локалізованого захворювання.

### 9.2. Системна терапія

Існують дві основні стратегії контролю раку передміхурової залози гормональними маніпуляціями: (i) виключення продукції андрогенів (використовується агоніст рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону (LHRHa) або двостороння орхіектомія, при якій блокується постачання ендогенного гормону або (ii) блокада рецепторів андрогенів (антиандрогени), які знижують ефект ендогенних гормонів. Обидва терапевтичні підходи доказали ефективність при різних формах захворювання. Кожен був пов'язаний з ускладненим перебігом та специфічно впливав на якість життя пацієнта, що буде обговорено в Розділі 7.

Виключення продукції андрогенів, зазвичай, викликає: гарячі приливи крові, втрату статевого потягу та приріст ваги. Крім того пацієнти стають апатичні, пригнічуються психомоторні реакції. В довгостроковій перспективі знижується густина кісткових мінералів, що призводить до ризику виникнення переломів.

Антиандрогенна терапія ймовірно може призвести до статевих дисфункцій і/або апатії. Ці препарати викликають гінекомастію та біль в грудних залозах (масталгію).

Для багатьох пацієнтів при прогресії локалізованого раку передміхурової залози гормональна терапія є першою лінією терапії (див. Розділ 7 для отримання додаткової інформації про первинну гормональну терапію). Монотерапія бікалутамідом іноді використовується, як альтернатива LHRHa's для пацієнтів з прогресією локалізованого захворювання.

### 9.3. Неoad'ювантна терапія

Гормональна терапія іноді триває протягом декількох місяців перед радикальною терапією. Це дає змогу застосовувати її перед радикальною променевою терапією, щоб зменшити розмір передміхурової залози, а також зменшити локальний вплив променевої терапії, за рахунок зменшення зони опромінення. Гормональна терапія дає змогу також підвищити вплив

променевої терапії на руйнування клітин пухлини. Гормональна терапія може також проводитись перед хірургічним втручанням, щоб змінити стадію пухлини з метою покращення результату після радикальної простатектомії.

Показано, що при неoad'ювантному виключенні продукції андрогенів, покращується пов'язана з хворобою та загальна виживаність у пацієнтів, які отримували радикальну променеву терапію для лікування локалізованого, з високим ризиком та прогресуючого локалізованого раку передміхурової залози. Роль неoad'ювантного блокування андрогенів для лікування груп з низьким та середнім ризиком захворювання променевою терапією достатньо не вивчена.

#### **Рекомендації**

- Для пацієнтів, що отримують радикальну променеву терапію при прогресуванні локалізованого раку передміхурової залози рекомендується паралельно неoad'ювантна терапія та терапія агоністом рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону (LHRH) на протязі 3 - 6 місяців.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація підтверджується доказами із декількох рандомізованих випробувань.

#### **9.4. Ад'ювантна терапія**

Гормональна терапія застосовувалась також після хірургії та променевої терапії з метою покращення виживаності. Тривалість гормональної терапії коливалась в межах від 6 місяців до невизначеного часу. Існують реальні побічні ефекти гормональної терапії, особливо, коли вона триває на протязі декількох років, тому необхідно розглянути співвідношення - ризик/користь.

#### **Рекомендації**

- Не рекомендується ад'ювантна гормональна терапія, як додаткова до радикальної простатектомії, навіть для пацієнтів з критично-позитивним захворюванням, окрім в контексті клінічного випробування<sup>1</sup>.

**Обґрунтування твердження:** є докази із рандомізованих контрольованих випробувань, але неоднозначні клінічні результати та висока токсичність не дають змогу підтримати цю рекомендацію.

- Ад'ювантна гормональна терапія рекомендується як мінімум на протязі двох років для пацієнтів, які отримують радикальну променеву терапію при прогресуванні локалізованого раку передміхурової залози, у яких бал за шкалою Глісона  $\geq 8$ .

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація підтверджується доказами із декількох рандомізованих випробувань, в яких також обґрунтовується її рентабельність.



## Клінічні докази

Результати неoad'ювантної та ад'ювантної гормональної терапії отримуються із системного огляду (Kumar et al. 2006) 21 рандомізованого контрольованого випробування.

### *9.4.1. Ад'ювантна терапія з радикальною простатектомією*

В рандомізованих випробуваннях отримані результати про значну токсичність ад'ювантної терапії, як додаткового методу до простатектомії (Kumar et al. 2006). Виняток складає одне невелике випробування у пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли (Messing et al. 1999), однак в ньому не продемонстровано покращення виживаності. Можливо, цей скромний клінічний успіх зросте при більш довгостроковому вивченні віддалених результатів.

### *9.4.2. Ад'ювантна терапія з радикальною променевою терапією*

У декількох рандомізованих випробуваннях (Kumar et al. 2006) показано, що блокування андрогенів покращує загальну виживаність у пацієнтів, які отримують радикальну променевою терапію. Аналіз підгрупи дає підставу допустити, що при ад'ювантній гормональній терапії покращення виживаності найкраще у пацієнтів на ранніх стадіях захворювання. Основні результати отримані при терапії гозереліном на протязі трьох років і довше, лиш в одному рандомізованому випробуванні (Tyrrell et al. 2005) показано, що показник виживаності такий же, як і при монотерапії бікалутамідом.

---

<sup>1</sup> Наприклад, RADICALS ([www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp))

## Економічна оцінка стану здоров'я

При пошуку літератури з застосування ад'ювантній терапії ідентифіковано 1027 потенційно відповідних джерел. Вісім із цих статей були взяті для оцінки, 5 з яких містили відповідні економічні оцінки (Konski 2005; Konski 2006; Moeremans 2004; Neymark 2001 та Samant 2003). Жодне з досліджень не було проведено Національною службою охорони здоров'я (NHS) Великобританії.

Всі дослідження оцінили використання неoad'ювантної та/або ад'ювантної гормональної терапії. В чотирьох із 5 досліджень порівнювали застосування гормональної терапії додатково до променевої терапії. Вибір ад'ювантної терапії в п'ятому дослідженні повідомлявся, як «стандартний протокол» без опису деталей. В жодному із досліджень не проводилась оцінка використання гормональних методів лікування, як додатку до радикальної простатектомії. Всі п'ять досліджень обґрунтовували свою економічну оцінку хоча б в одному рандомізованому контрольованому випробуванні (RCT). Однак всі 5 випробувань відрізнялись, тим, що використовували для оцінки рентабельності різні режими терапії. Наприклад, Konski et al. (2005) порівняли використання гормональної терапії за 2 місяці до початку променевої терапії, а також тривалість терапії проти тільки променевої терапії. Необхідно враховувати, що

Konski et al. (2006) порівняли застосування подібного гормонального режиму з гормональною терапією, яку проводили на протязі 2 років після закінчення курсу променевої терапії. Загальна якість проведених оцінок була задовільною. В жодному із досліджень не представлені результати підвищення базового відношення рентабельності вище 30 000 £ на отримане відношення рік покращеного життя/QALY. Беручи до уваги якість клінічних доказів та результати визначеної рентабельності, автори на основі обґрунтованих доказів підтримують економічну вигоду гормональної терапії.

### **Інші ад'ювантні методи лікування**

Встановлено, що бісфосфонати можуть затримувати та попереджати метастазування в кістки у пацієнтів без верифікованих метастазів. Бісфосфонати також застосовуються для лікування пов'язаного з віком остеопорозу, враховуючи, що остеопороз є побічним ускладненням при блокуванні андрогенів, то бісфосфонати були вивчені, як профілактичний засіб у пацієнтів, які починали довгострокову гормональну терапію LHRHa's. Проводиться випробування інших агентів, наприклад, інгібітора соx-2 та хіміотерапії, в якості ад'ювантної терапії для чоловіків з прогресією локалізованого раку передміхурової залози.

#### **Рекомендації**

- Бісфосфонати не повинні використовуватись для профілактики кісткових метастазів у пацієнтів при раку передміхурової залози.

**Обґрунтування твердження:** існують обґрунтовані докази щодо одного RCT про недостатність клінічного успіху для підтримки цієї рекомендації.

### **Клінічні докази**

В плацебо контрольованому рандомізованому дослідженні (Mason et al. 2007) вивчали клодронат для профілактики метастазів в кістки у пацієнтів з локалізованим або прогресуючим локалізованим раком передміхурової залози. Не виявлено відмінностей в показниках загальної виживаності, симптоматики кісткових метастазів або летальності від раку передміхурової залози між групами терапії. Залежні від дози побічні ефекти, були більш ймовірними в групі, що отримувала клодронат.

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

При пошуку літератури з застосування бісфосфонатів для профілактики скелетних ускладнень (SREs), було ідентифіковано 153 потенційно відповідних статті. Тринадцять із них були використані для оцінки, в одній з них була ідентифікована та розглянута повна економічна оцінка (Reed et al. 2004). В роботі досліджували курс: 4 мг золедронової кислоти (проти плацебо). кожні 3 тижні для пацієнтів з прогресуючим за стадією раком передміхурової залози та присутністю метастазів у кістках з метою профілактики SREs. Аналіз корисної вартості не базувався на критеріях Великобританії, та виконувався, як

перспективний медичний сервіс. Затрати склали 2000–2002 US \$. Автори дали високу оцінку проведеному аналізу.

Аналіз базувався на одному RCT тривалістю 15 місяців; затрати на терапію та успіхи терапії не екстраполювались поза цим періодом. В RST було включено приблизно 650 пацієнтів, однак в економічну оцінку (для якої не представлені базові деталі) була включена інформація відносно 360 пацієнтів. Вартість послуг розраховувалась за анкетним опитуванням EQ-5D, яке проводили кожні 3 місяці в якості складової дослідження. Використання ресурсу було проведено проспективно виключно в рамках RCT.

Результати аналізу показали, що пацієнти, які отримували золедронову кислоту, мали коротший термін перебування в стаціонарі в порівнянні з групою плацебо, хоча ця різниця не була статистично вірогідною (в середньому 5,6 проти 8,0 днів, відповідно;  $p = 0,20$ ). Додаткові витрати на медичну допомогу по забезпеченню золедроновою кислотою плюс її введення склали приблизно 5 700 \$. Базове підвищення відношення рентабельності на додатковий QALY складало приблизно 160 000 \$, та значно змінилось при аналізі чутливості. Використовуючи розрахунок  $\$2 = \pounds 1$ , отримуємо ICER приблизно 80 000 £ на додатковий QALY. Автори зробили висновок, що використання золедронової кислоти для профілактики SREs у осіб з метастазуючим раком передміхурової залози не буде рентабельним. Враховуючи доказову базу, такий висновок здається цілком прийнятним.

## **9.5. Локальна терапія прогресії локалізованого раку передміхурової залози**

### **9.5.1. Променева терапія**

Роль променевої терапії, як стратегії лікування прогресії локалізованого раку передміхурової залози не встановлена. У пацієнтів з високим ризиком прогресування локалізованого захворювання (>25% ризик залучення лімфатичних вузлів (Partin et al. 2001) в рандомізованому клінічному випробуванні було вивчено значення променевої терапії, як додатку до гормональної терапії (Mason et al. 2000), але результати дослідження досі не доступні. При використанні променевої терапії існують невирішені проблеми, пов'язані з дозою, методикою та об'ємом.

Опромінення тільки простати на теперішній час є стандартним протоколом радикальної променевої терапії для раку передміхурової залози в Великобританії. Як і для інших локалізацій (наприклад, раку молочної залози), є успішним опромінення також регіонарних лімфатичних вузлів. Найкращі доступні з цієї проблеми попередні результати із випробування RTOG 9413 (Lawton et al. 2005).

### **9.5.2. Залучення лімфатичних вузлів**

У чоловіків при прогресії локалізованого раку передміхурової залози існує високий ризик метастазування в тазові лімфатичні вузли. Проведення радіологічного сканування дає змогу ідентифікувати метастатичне ураження тазових лімфатичних вузлів. Визначення стадійності з урахуванням метастазів в

тазові лімфовузли дає змогу вибрати стратегію терапії пацієнтів з групи високого ризику. Однак невідомо, чи є вигода для пацієнтів з верифікованими метастазами в тазові лімфатичні вузли від променевої терапії тазу та передміхурової залози, чи потрібно проводити тільки гормональну терапію. Дослідження показали, що покращення показників виживаності у пацієнтів при гормональній та променевій терапії при ретроспективному порівнянні тільки з гормональною терапією, найбільш ймовірно тільки внаслідок більш чіткого визначення стадії захворювання та індивідуальних характеристик пацієнта.

#### **Рекомендації**

- Клінічні онкологи повинні розглянути променево терапію тазової зони для пацієнтів з прогресією локалізованого раку передміхурової залози, у яких ризик залучення тазових лімфатичних вузлів >15% перед призначенням неoad'ювантною гормональною та радикальною променевою терапії<sup>2</sup>.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується на доказах одного масштабного рандомізованого дослідження.

#### **Клінічні докази**

Докази базуються на результатах одного масштабного рандомізованого дослідження ( Lawton et al. 2005). В дослідженні показана допустима токсичність та сприятливі біохімічні показники, які можна було б перекласти на кращий клінічний успіх при вивченні віддалених результатів.

#### **Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу або зробити висновки відносно рентабельності.

#### **9.5.3. Брахітерапія наростаючими дозами**

Брахітерапію можна поєднувати з зовнішньою променевою терапією для досягнення більш високої сумарної дози на передміхурову залозу при локально прогресуючому захворюванні.

Впровадження брахітерапії дозами низької потужності або дозами високої потужності були об'єднані з зовнішньою променевою терапією тазового дна у пацієнтів з високим ризиком локалізованого захворювання, але результати порівняння відсутні.

#### **9.5.4. Післяопераційна променева терапія**

Після радикальної простатектомії пацієнтам з доказаним екстракапсулярним проростанням запропонували післяопераційну променево терапію з метою попередження локального рецидиву. Променева терапія може бути запропонована також пацієнтам з біохімічними ускладненнями без доказаного метастазування (див. Розділ 5).

**Рекомендації**

- Не рекомендується післяопераційна променева терапія безпосередньо після радикальної простатектомії навіть для пацієнтів з мінімально-позитивним захворюванням, окрім в контексті клінічного випробування<sup>3</sup>

**Обґрунтування твердження:** два рандомізованих дослідження не показали покращення виживаності від променевої терапії безпосередньо після операції.

**Клінічні докази**

Докази по ад'ювантній променевій терапії надходять із двох рандомізованих досліджень (Bolla et al. 2005; Thompson, Jr. et al. 2006). Не виявлено клінічно значного впливу ад'ювантної променевої терапії на загальну або пов'язану з захворюванням виживаність, хоча віддалені результати в випробуванні Bolla ще не відомі, так як термін для оцінювання результатів по виживаності недостатній. Біохімічні та клінічні ускладнення були менш ймовірними у пацієнтів, які отримували ад'ювантну променеву терапію. Ускладнення були більш тяжкими після ад'ювантної променевої терапії, в порівнянні зі стандартним протоколом.

<sup>2</sup> Пропонується для розрахунку формула Roach: %LN ризику = 2/3 PSA + (10x [бал за шкалою Глісона - 6])

<sup>3</sup> Наприклад: RADICALS ([www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/PR10.asp))

**Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу відносно рентабельності.

**9.6. Хірургія**

Показники загальної виживаності без прогресії для хворих зі стадією pT3 захворювання гірші, ніж при стадії pT2. Клінічні або радіологічні докази захворювання в стадії T3 є протипоказанням для радикальної хірургії; однак пацієнтам зі стадією T3 іноді проводять радикальну простатектомію. Адекватне розширене видалення лімфатичних вузлів та його вплив на виживаність є сумнівним.

**9.7. Інші локальні методи лікування**

В деяких центрах застосовується кріотерапія або HIFU для лікування чоловіків зі стадією захворювання T2/3 в якості терапії першої лінії.

### Рекомендації

- Не рекомендується фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU) та кріотерапія для пацієнтів з прогресією локалізованого раку передміхурової залози, окрім в контексті контрольованих клінічних досліджень в яких порівнюють їх використання з протокольними втручаннями <sup>4</sup>.

**Обґрунтування твердження:** відсутня достатня кількість клінічних доказів ефективності для рекомендації застосування кріотерапії та HIFU в рутинній клінічній практиці в порівнянні зі стандартними протоколами.

Рекомендації з медичного контролю пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози представлені в Розділі 4. Ці рекомендації також стосуються пацієнтів з прогресією локалізованого раку передміхурової залози.

### Наукові рекомендації

Необхідно провести більше досліджень з профілактики та лікування остеопорозу у пацієнтів, які проходять довгостроковий курс блокуючої терапії.

Необхідно в клінічних дослідженнях вивчити роль радикальної хірургії та розширеної лімфаденектомії, як терапії першої лінії при прогресуванні локалізованого раку передміхурової залози.

<sup>4</sup> NICE interventional procedures guidance 130, 230 і 259 оцінили безпеку та ефективність кріотерапії та фокусованого ультразвуку високої інтенсивності для терапії раку передміхурової залози. Клінічні рекомендації NICE забезпечують настанову належними принципами лікування та турботою про пацієнтів зі специфічними захворюваннями та умовами в рамках NHS. При відсутності достатньої кількості доказів про вигоду для якості життя та виживання, ці втручання не рекомендуються в даній настанові.

### Перелік посилань

- Bolla, M., van, P. H., Collette, L., van, C. P., Vekemans, K., Da, P. L., de Reijke, T. M., Verbaeys, A., Bosset, J. F., van, V. R., Marechal, J. M., Scalliet, P., Haustermans, K., Pierart, M. & European Organization for Research and Treatment of Cancer. (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 366: 572–578.
- Konski, A.E. et al. (2005) Economic analysis of a phase III clinical trial evaluating the addition of total androgen suppression to radiation versus radiation alone for locally advanced prostate cancer (Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10) *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 63(3): 788–794.
- Konski, A et al. (2006) Long-term hormone therapy and radiation is cost-effective for patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 106(1). 51–57.
- Kumar, S., Shelley, M., Harrison, C., Coles, B., Wilt, T. & Mason, M. (2006). Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer [protocol for a Cochrane review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2* Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Lawton, C. A., DeSilvio, M., Roach, I. M., Uhl, V., Krisch, E. B., Seider, M. J., Rotman, M., Jones, C., Asbell, S. O., Valicenti, R. K., Han, B. H. & Thomas Jr, C. R. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy

- and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13. 47th Annual ASTRO Meeting. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 63, S19. 2005.
- Mason MD, Brewster S, Moffat LE, Kirkbride P, Cowan RA, Malone P, Sydes M, Parmar MKB. (2000) Randomised trials in early prostate cancer: II: hormone therapy and radiotherapy for locally advanced disease: a question is still unanswered. MRC PR07 Trial Management Group. *Clinical Oncology* 12(4):215–6.
- Mason, M. D., Sydes, M. R., Glaholm, J., Langley, R. E., Huddart, R. A., Sokal, M., Stott, M., Robinson, A. C., James, N. D., Parmar, M. K., Dearnaley, D. P. & Medical Research Council, P. R. (2007) Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst*, 99: 765–776.
- Messing, E. M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E. D. & Trump, D. (1999) Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*, 341: 1781–1788.
- Moremans K et al. (2004) Cost-effectiveness analysis of bicalutamide (Casodex) for the treatment of early prostate cancer. *Value in Health* 7(10): 472–481.
- Neymark, NI et al. (2001) Cost-effectiveness of the addition of early hormonal therapy in locally advanced prostate cancer: Results decisively determined by the cut-off time-point chosen for the analysis. *European Journal of Cancer* 37(14): 1768–1774.
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. (2001) Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58:843
- Samant, RS. (2003) A cost-outcome analysis of long-term adjuvant goserelin in addition to radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Seminars in Urologic Oncology*. 21(3): 171–177.
- Thompson, I. M., Jr., Tangen, C. M., Paradelo, J., Lucia, M. S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E. & Crawford, E. D. (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*, 296: 2329–2335.
- Tyrrell, C. J., Payne, H., See, W. A., McLeod, D. G., Wirth, M. P., Iversen, P., Armstrong, J. & Morris, C. (2005) Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: Results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiotherapy & Oncology*, 76: 4–10.

## **10. Метастази при раку передміхурової залози**

### **10.1. Вступ**

Цей розділ адресований до клінічних потреб пацієнтів з раком передміхурової залози, який поширюється на тазові лімфатичні вузли. Наявність метастазів у кістки спричиняє біль та знижує мобільність. Більшість хворих з метастазами при раку передміхурової залози добре відповідають на гормональну терапію, яка часто допомагає контролювати захворювання на протязі декількох років. Як тільки захворювання стає резистентним до гормональної терапії, контроль симптомів та заходи, які покращують якість життя, стають важливою стратегією терапії, яка дає можливість подовжити життя.

## 10.2. Гормональна терапія

Виключення продукції андрогенів методом хірургічної або медикаментозної кастрації, дає змогу зазвичай контролювати захворювання на протязі декількох років. Двостороння орхіектомія була більш ніж 60 років ефективною стратегією лікування метастатичного раку передміхурової залози, тому застосування агоністу рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону (LHRHa) порівнювали з білатеральною орхіектомією в декількох рандомізованих дослідженнях.

Переваги білатеральної орхіектомії включають покращення стану здоров'я пацієнта і лікування злипання, а недоліком є незворотність цієї процедури. Перевага LHRHa включає можливість непостійного використання (див. нижче) Недоліки включають вартість препарату та проблеми з сумісництвом і способом введення.

LHRHa можна застосовувати, як монотерапію (після короткого періоду антиандрогенної терапії, щоб попередити рецидив пухлини) або в поєднанні з антиандрогенами, як комбіновану блокаду андрогенів. Коли білатеральна орхіектомія або монотерапія LHRHa неефективні, то антиандрогенна терапія може бути гормональною терапією другої лінії.

### **Рекомендації**

- Лікарі-онкологи повинні запропонувати білатеральну орхіектомію усім пацієнтам з метастатичним раком передміхурової залози, як альтернативу безперервній терапії LHRHa.

**Обґрунтування твердження:** проведені рандомізовані дослідження, в яких продемонстровано співставиму вигоду виживаності та побічні ефекти білатеральної орхіектомії. Відомі достовірні докази, що білатеральна орхіектомія більш ефективна по витратах, але GDG визнала важливість вибору пацієнта при прийнятті рішення з цієї проблеми.

## 10.3. Виключення продукції андрогенів проти комбінованої блокади андрогенів (САВ)

Виключення продукції андрогенів є стандартом гормональної терапії для метастатичного раку передміхурової залози. Було встановлено, що додаткове пероральне застосування антиандрогенів до стратегії виключення продукції андрогенів може покращити ефективність терапії, тому проведено багато рандомізованих контрольованих досліджень по вивченні впливу такого вибору терапії на виживаність.



**Рекомендації**

- Комбінована блокада андрогенів не рекомендується, як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози.

**Обґрунтування твердження:** встановлені нечіткі докази покращення виживаності при комбінованій блокаді андрогенів за високої вартості лікування.

**10.4. Монотерапія антиандрогенами**

Була вивчена монотерапія антиандрогенами з метою зменшення токсичності в порівнянні з виключенням продукції андрогенів, але зі співставною ефективністю. В декількох рандомізованих випробуваннях було встановлено, що статеві дисфункції були менш виражені при монотерапії антиандрогенами в порівнянні з тактикою виключення продукції андрогенів. Існують докази, що монотерапія антиандрогенами менш виражено призводить до зниження щільності мінералів кісткової тканини (BMD), в порівнянні з тактикою виключення продукції андрогенів, але значення змін BMD для пацієнтів чітко не встановлено. Однак монотерапія антиандрогенами пов'язана з розвитком гінекомастії та є менш ефективною за показником загальної виживаності для терапії метастатичної хвороби в порівнянні з тактикою виключення продукції андрогенів. Тому ліцензована монотерапія антиандрогеном (бікалутамід 150 мг) для призначення при прогресії локалізованого захворювання, а не для метастатичного захворювання.

**Рекомендації**

- Для чоловіків із метастатичним раком передміхурової залози, які віддають перевагу вибору між побічними ускладненнями та гінекомастією, в надії на збереження статевої функції, може бути адекватною монотерапія антиандрогеном (бікалутамід 150 мг) <sup>1</sup>.

**Обґрунтування твердження:** докази з рандомізованих випробувань підтверджують відносний захист від втрати статевої функції.

- Лікарі повинні почати проводити тактику виключення продукції андрогенів і зупинити лікування бікалутамідом пацієнтів з метастазуючим раком передміхурової залози, якщо задовільно не зберігається статеві функція.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується тільки на схваленні GDG.

**10.5. Інтермітуюче (тимчасове) виключення продукції андрогенів**

Стандартний підхід до гормональної терапії - це безперервне лікування. Віддалені результати з не контрольованих досліджень по інтермітуючій терапії показали задовільні наслідки. Декілька рандомізованих випробувань проводять перевірку чи може інтермітуюча терапія бути менш токсичною, не зменшуючи показника виживаності, чи покращувати його. Ці випробування ще не завершені. Інтермітуюча терапія ймовірно буде дешевшою, ніж постійна терапія незважаючи на потребу в ретельному моніторингу.

**Рекомендації**

- Тимчасове виключення продукції андрогенів може бути запропоновано пацієнтам з метастатичним раком передміхурової залози, якщо їх повідомляють про відсутність віддалених наслідків ефективності.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація схвалена GDG за наслідками не контрольованих досліджень.

<sup>1</sup> На час цієї публікації (лютий 2008) бікалутамід не отримав дозвіл на торгівлю ліцензією для цих показань в Великобританії. Інформована згода повинна бути отримана та зареєстрована.

**Клінічні докази*****Орхієктомія проти LHRHa's***

Докази отримані із системного огляду тринадцяти рандомізованих випробувань гормональної монотерапії при раку передміхурової залози (Seidenfeld et al. 2000; Seidenfeld et al. 2001). На основі мета-аналізу допускається співставима вигода за показниками загальної виживаності між орхієктомією та LHRHa's. Докази про побічні ефекти були ненадійними внаслідок неузгодженості між випробуваннями, хоча рівень та спектр побічних ефектів були подібні для обох стратегій лікування.

**Економічна оцінка стану здоров'я**

При огляді літератури було ідентифіковано 183 потенційно відповідних економічних оцінки. Було отримано десять статей, та тільки 2 з них, як припускали, мали повні економічні оцінки та були розглянуті. Одна з цих робіт була опублікована японською мовою, але було доступне резюме англійською мовою.

Bayoumi et al. (2000) провели першу оцінку в 2000 році, як частину наукового проекту Американського агенства з охорони здоров'я (AHRQ). В роботі представлено всебічну оцінку порівняння 6 різних стратегій терапії для вибору гормональної терапії першої лінії при прогресуючому раку передміхурової залози: 1) діетилstilбестрол [DES]; 2) білатеральна орхієктомія; 3) нестероїдні антиандрогени [NSAA]; 4) монотерапія LHRH; 5) NSAA в комбінації з LHRH; 6) NSAA та білатеральна орхієктомія. Економічна оцінка була підтверджена систематичним оглядом адекватних рандомізованих контрольованих випробувань (RCTs) та мета-аналізом. Створена модель Маркова, в якій було взято до уваги прогресію захворювання у пацієнтів, пов'язану з раком передміхурової залози та побічні ускладнення від індивідуального лікування. Базою для аналізу був аналіз вартості від покращення перспективи медичного обслуговування. При аналізі рентабельності використовувався показник виживаності, як характеристика результату.

Результати показали, що додаткова ціна складала 6100 £ та 7500 £ за додатковий рік життя та отримані QALY, відповідно, якщо проводилась орхіектомія замість DES. Всі інші вибори терапії, включаючи монотерапію LHRH, поступались перед орхіектомією (тобто вони були дорожчими та менш ефективними). Ці результати були обґрунтовані для більшості альтернативних допущень, крім тих випадків, де проводилось інше медичне обслуговування. Таке спостереження є важливим, тому що аналіз не приймав до уваги пацієнтів які віддавали перевагу різним стратегіям, наприклад, хірургічній або медикаментозній кастрації. Автори прийшли до висновку, що орхіектомія була самим рентабельним вибором терапії.

Інша оцінка, Fujikawa et al. (2003) була опублікована японською мовою, але був доступний англійський реферат. Оцінка была подібна до Bayoumi et al., також базувалась на огляді літератури, мета-аналізі та виконана на моделі Маркова. Вона також порівняла різні стратегії гормонального лікування, як терапії першої лінії для прогресуючого раку передміхурової залози: 1) DES; 2) орхіектомія; 3) орхіектомія та NSAA; 4) монотерапія LHRH; 5) монотерапія LHRH та NSAA. Однак, існує важлива різниця між цими двома оцінками. Fujikawa et al. (2003) зробили спробу врахувати індивідуальну перевагу пацієнтів (медикаментозної проти хірургічної кастрації), помножуючи користь стану здоров'я від орхіектомії на 0,94 – хоча не приведено обґрунтування цього показника. Таким чином результати стану здоров'я, пов'язані з орхіектомією, як припускали, мали 'нижчі значення, в порівнянні з виключно медичними альтернативами. Загальна якість оцінки була високою.

Базові результати аналізу показали, що в порівнянні з орхіектомією, вартість монотерапії LHRH складала приблизно 17 500 £ на отриманий додатковий показник QALY. Однак, не ясно, чи збільшилось би відношення рентабельності, якщо не враховувати коефіцієнт 0,94. Також не ясно, чи була знецінена майбутня користь для здоров'я (в роботі Bayoumi et al. (2000), вона зменшувалась до 3% в рік). Дійсно, мінімальний аналіз чутливості показує, що дуже важко оцінити надійність цих результатів, як альтернативну пропозицію.

## **Клінічні докази**

### ***LHRHa's проти CAB***

Докази з 27 рандомізованих випробувань підсумовані у двох системних оглядах (Prostate Cancer Trialists 2000; Seidenfeld et al. 2001), показали незначну перевагу показника виживаності при комбінованій блокаді андрогенів, використовуючи нестероїдні антиандрогени. Оцінка загальної п'ятирічної виживаності за результатами мета-аналізу складала 28 % для пацієнтів, до яких застосовували комбіновану блокаду андрогенів в порівнянні з 25% для тих, яким проводилось виключення продукції андрогенів (Prostate Cancer Trialists 2000). Використовуючи рівень виключення продукції андрогенів, як індекс токсичності терапії, Samson, Seidenfeld et al (Samson et al. 2002; Seidenfeld et al. 2001), сповістили, що пацієнти, яких лікували тільки LHRHa, отримували

вигоду від терапії на рівні 4% або менше, в порівнянні з 8% або більше у пацієнтів, які отримували САВ.

### **10.5.1. Монотерапія антиандрогенами**

Мета-аналіз з тринадцяти рандомізованих випробувань гормональної монотерапії (Seidenfeld et al. 2000; Seidenfeld et al. 2001), показав тенденцію до погіршення загальної виживаності при монотерапії антиандрогенами, в порівнянні з кастрацією. У цих двох методів лікування були різні профілі токсичності. Гінекомастія була більш ймовірна при терапії нестероїдними антиандрогенами, тоді, як гарячі припливи крові та погіршення статевої функції були більш ймовірними при виключенні продукції андрогенів. Співвідношення між монотерапією антиандрогенами та терапією LHRHa було подібним, зі співставимою толерантністю (Seidenfeld et al. 2000; Seidenfeld et al. 2001).

### **10.5.2. Інтермітуюче (тимчасове) виключення продукції андрогенів**

При літературному пошуку не ідентифіковано надійних доказів про вплив тимчасового виключення продукції андрогенів на виживаність. Із систематичного огляду п'яти невеликих рандомізованих випробувань Conti et al. (Conti et al. 2007) зробили висновок, що доступна інформація дає можливість припустити, що переривання терапії андрогенами дає змогу трохи знизити ризик побічних ускладнень, в порівнянні з постійною депривацією андрогенів.

## **10.6. Лікування ускладнень гормональної терапії**

Рандомізовані випробування лікування ускладнень гормональної терапії обмежені терапією гарячих припливів крові, гінекомастії та втомленості. Тому наші рекомендації обмежені доступними доказами.

Вивчено лікування гарячих припливів крові призначенням діетилстільбестролу, ципротерону ацетату, мегестролу ацетату, клонідину. Так як важкість та частота припливів крові можуть змінюватись спонтанно на протязі довгого часу, то нерандомізовані дослідження не дають доказової бази. Втручання, які використовувались для гальмування припливів крові, але не були вивчені в рандомізованих випробуваннях, включали селективні інгібітори надчутливості до серотоніну (SSRIs), шалфей та голковколуювання.

Гінекомастія є постійним ускладненням довготривалого застосування монотерапії бікалутамідом. В рандомізованих випробуваннях вивчили застосування тамоксифену та променевої терапії для профілактики розвитку гінекомастії. Показано, що тамоксифен може бути ефективним для лікування індукованої бікалутамідом гінекомастії, однак існує теоретична занепокоєність, що як антиестроген він може мати негативний вплив на терапію раку передміхурової залози.

### **Рекомендації**

- Синтетичні прогестрогени (пероральні або парентеральні) рекомендуються, як терапія першої лінії для лікування гарячих припливів крові, які викликають дискомфорт. Пероральні препарати призначають на протязі 2

тижнів та повторно при їх ефективності або при рецидиві симптомів.

- Пацієнтам, які починають довгострокову монотерапію бікалутамідом (>6 місяців), потрібно запропонувати профілактично променеву терапію на обидві грудні залози на протязі першого місяця терапії. Рекомендується фракція 8 Гр, використовуючи ортовольтажну або електронну променеву терапію.

Якщо променева терапія не попереджує розвиток гінекомастії, необхідно розглянути призначення тамоксифену один раз на тиждень.

Необхідно інформувати пацієнтів, що при блокаді андрогенів постійні фізичні вправи знижують втому та покращують якість життя.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації базуються на згоді GDG, яка витікає з декількох невеликих RCTs.

## Клінічні докази

### *- Гарячі припливи крові*

В рандомізованих, плацебо контрольованих випробуваннях показано, що діетилstilбестрол (Atala et al. 1992) та мегестролу ацетат (Loprinzi et al. 1994) були ефективні при лікуванні припливів крові для пацієнтів, які приймали гормональну терапію. Невеликі рандомізовані випробування показали успішні наслідки застосування пластирів з естрогенами (Gerber et al. 2000) ципротерону ацетату (Eaton & McGuire 1983). В описі декількох випадків (Langenstroer et al. 2005) допускається, що внутрим'язове введення медроксіпрогестерону ацетату зменшувало частоту та вираженість гарячих припливів крові.

### *- Гінекомастія*

В системному огляді (Di Lorenzo et al. 2005) розглянуті докази з рандомізованих випробувань застосування променевої терапії або тамоксифену для профілактики та терапії гінекомастії та больових симптомів в грудних залозах, пов'язаних із антиандрогенами. Обговорення в огляді підтримують докази ефективності як променевої терапії, так і тамоксифену, але були викладені застереження, що як антиестроген, тамоксифен може зменшувати ефективність гормональної терапії.

## Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу відносно рентабельності.

## 10.7. Резистентний до гормонів рак передміхурової залози

Загальноприйняте визначення гормонорезистентного захворювання відсутнє. Обумовлюється, що захворювання є гормонально резистентним, якщо повне пригнічення продукції андрогенів або комбінована блокада андрогенів більше не впливають на специфічний антиген передміхурової залози (PSA) або

на симптоми захворювання, або коли виявляються радіологічні докази прогресії. Однак, резистентне до гормонів захворювання, як визначається, все ще може відповідати на такі агенти як естрогени або кортикостероїди, які ймовірно діють через рецептори андрогенів. Навіть коли хвороба стає гормонально резистентною, рецептори андрогенів на пухлинних клітинах залишаються активними, що дає змогу продовжувати терапію LHRHa.

Невідомі протоколи консервативної терапії для резистентного до гормонів захворювання, таким чином мета терапії полягає в покращенні виживаності, якості життя та зменшення симптоматики.

#### **Рекомендації**

- Коли у пацієнтів з раком передміхурової залози виявляються біохімічні докази резистентного до гормонів захворювання, то стратегію їх лікування потрібно обговорити з мультидисциплінарною командою (MDT) з урологічного раку, з метою пошуку онколога та/або спеціаліста з паліативної терапії для вибору адекватної тактики збереження якості життя.

**Обґрунтування твердження:** була згода GDG, що лікування таких пацієнтів зазвичай не обговорюється на зустрічах MDT, незважаючи на рекомендації в настановах NICE з лікування раку "Improving outcomes in urological cancers" NICE 2002, (Покращення результатів при урологічних раках).

### **10.8. Хіміотерапія**

Хіміотерапія традиційно проводиться пацієнтам з симптоматичною прогресією, але асимптоматичним хворим при метастазуванні та швидкому наростанні рівня PSA також може рекомендуватись хіміотерапія.

Комбінація доцетакселу та преднізолону - єдиний протокол хіміотерапії, який ліцензований для призначення при резистентному до гормонів раку передміхурової залози. Побічні ефекти такої комбінації можуть бути вагомими, тому ймовірно, не можливо застосовувати доцетаксел, якщо захворювання прогресує до іншої стадії та супроводжується тяжкою симптоматикою. Пацієнтам з кахексією, які не переносять доцетаксел, зазвичай призначають комбінацію мітоксантрону та преднізолону.

В декількох випробуваннях вивчають використання доцетакселу на ранніх етапах прогресування захворювання.

Залишається відкритим питання, чи існує значна перевага від терапії другої лінії мітоксантроном або новими хіміопрепаратами у пацієнтів, які були не чутливі до доцетакселу.

Нові режими таргетної хіміотерапії та вакцини проти раку в даний час знаходяться на клінічних дослідженнях при лікуванні раку передміхурової залози.

### **Рекомендації (із NICE technology appraisal guidance 101)**

Доцетаксел рекомендується в рамках його ліцензованих показань, як вибір терапії для хворих з гормонорезистентним метастазуючим раком передміхурової залози, якщо їх фізичний статус по Karnofsky складає 60 % або вище.

- Рекомендується зупинити терапію доцетакселом:
  - при завершенні запланованої терапії до 10 циклів або коли
  - терапія супроводжується важкими побічними ускладненнями або коли
  - відмічається прогресія захворювання, яка підтверджується відповідними клінічними або лабораторними критеріями, або при специфічному скануванні.

- Не рекомендуються повторні цикли терапії доцетакселом, якщо захворювання рецидивує після завершення запланованого курсу хіміотерапії.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації взяті з «Доцетаксел для терапії резистентного до гормонів метастатического раку передміхурової залози», NICE technology appraisal guidance 101 (2006). Його включено в цю директиву відповідно до належних процедур NICE, з метою розробки належних клінічних принципів.

## **10.9. Естрогени та стероїди**

Діетилстільбестрол - синтетичний естроген, який може знижувати рівень PSA у пацієнтів з гормонорезистентним захворюванням. Існує також науковий інтерес до використання трансдермальних естрогенів як альтернативи LHRHa's при незапущених формах раку передміхурової залози.

Кортикостероїди можуть бути високоефективними у хворих на гормонорезистентний рак передміхурової залози. Стероїди в малих дозах можуть зменшувати продукцію андрогенів наднирників у пацієнтів при повному пригніченні андрогенів, подавляючи секрецію гіпофізом адренкортикотропного гормону (АКТГ). Такий ефект дає змогу впливати фізіологічними дозами кортикостероїдів, таких як дексаметазон, преднізолон або гідрокортизон. Також обговорюються інші механізми дії, щоб пояснити зниження рівня PSA, про яке сповіщали при терапії кортикостероїдами. Більш високі дози можуть мати протизапальну дію на метастази в кістки.

### **Рекомендації**

- Кортикостероїд, дексаметазон (0,5 мг щоденно) рекомендується, як третя лінія гормональної терапії після блокади андрогенів та терапії антиандрогенами у хворих на гормонорезистентний рак передміхурової залози .

**Обґрунтування твердження:** існують докази з декількох описів випадків, щоб підтримати цю рекомендацію.

### Клінічні докази

Докази від наглядових досліджень демонструють зниження рівня PSA на 50% або більше при терапії низькими дозами дексаметазону у кастрованих пацієнтів при резистентному раку передміхурової залози в порівнянні з 21-34% для преднізолону та 21,5 % для гідрокортизону.

### Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу відносно рентабельності.

## 10.10. Візуалізація

Природа клінічно прихованого здавлення спинного мозку при раку передміхурової залози невідома. Існує невелика кількість опублікованих результатів з використання для візуалізації ядерного магнітного резонансу (ЯМР) в цих клінічних умовах. Величина профілактичного опромінення при безсимптомному здавленні невідома. NICE на даний час розробляє клінічну директиву з метастатичного здавлення спинного мозку, що дасть змогу розширити ці рекомендації.

### Рекомендації

- У пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози, у яких можуть бути виявлені обширні метастази в хребет (наприклад, при скануванні кісток), необхідно обстеження ЯМР, якщо у них присутні будь-які спінальні симптоми.

**Обґрунтування твердження:** була згода GDG про необхідність ранньої ідентифікації здавлення спинного мозку у пацієнтів з високим ризиком, для надання їм відповідної спеціальної допомоги.

- не рекомендується рутинне використання обстеження спини за допомогою ЯМР для усіх пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози та верифікованими метастазами.

**Обґрунтування твердження:** відсутні докази, які підтримують рутинне використання ЯМР у цій ситуації.

### Клінічні докази

Bailey з колегами (Bailey et al. 2001) сповіщали про проспективне дослідження, застосовуючи ЯМР для скринінгу субклінічного здавлення спинного мозку у групі пацієнтів з метастазами в хребет при раку передміхурової залози але без симптомів здавлення спинного мозку. У 32 % пацієнтів було виявлено за допомогою ЯМР субклінічне здавлення спинного мозку. В іншому дослідженні (Venkitaraman et al 2007) сповіщали результати обстеження ЯМР у хворих на рак передміхурової залози, коли існує високий ризик здавлення спинного мозку але без функціональних неврологічних



розладів. У 27 % цих хворих було виявлено порушення оточення мозкового каналу. Жодне з цих досліджень не сповіщало про результати після ЯМР скринінгу здавлення спинного мозку.

Факторами ризику для здавлення спинного мозку, що виявляється при ЯМР обстеженні у хворих з метастатичним раком передміхурової залози були численні метастази в хребет (Bailey et al. 2001; Venkitaraman et al. 2007), тривалість гормональної терапії (Bailey et al. 2001), біль в попереку (Venkitaraman et al. 2007).

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу відносно рентабельності.

### **10.11. Таргетна терапія кісток**

Пацієнти з раком передміхурової залози можуть мати користь від таргетних методів лікування кісток бісфосфонатами та стронцієм - 89 при симптоматичному лікуванні кісткових метастазів або для профілактики метастазування в кістки або для лікування остеопорозу, викликаного гормональною терапією.

Бісфосфонати також використовуються для терапії, пов'язаної з раком гіперкальцемії.

При лікуванні за протоколом (блокада андрогенів) високий ризик розвитку остеопорозу.

#### **Рекомендації**

- не рекомендується застосування бісфосфонатів для попередження або зменшення ускладнень від метастазів у кістки пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози.

**Обґрунтування твердження:** існують неузгоджені докази з декількох RCTs ефективності бісфосфонатів для попередження або зменшення ускладнень від кісткових метастазів.

- Потрібно розглядати бісфосфонати для зменшення болю у пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози, коли інші види терапії (включаючи анальгетики та паліативну радіотерапію) були неефективні. Пероральний або внутрішньовенний спосіб введення вибирається з точки зору зручності, толерантності та вартості.

**Обґрунтування твердження:** систематичний огляд підтримує цю рекомендацію.

#### **Клінічні докази**

Докази отримані з системного огляду десяти рандомізованих випробувань (Yuen et al. 2006). Мета-аналіз показав тенденцію до схвалення бісфосфонатів в порівнянні з плацебо для зменшення болю від метастазів у кістки пацієнтам з раком передміхурової залози. Однак не виявлено достовірної різниці в

утамуванні болю між групами плацебо та при застосуванні бісфосфонатів. Мета-аналіз показав незначне зменшення больових симптомів у хребті при лікуванні (використовуючи визначення авторів, які вивчали ці ускладнення). Оцінені рівні больових симптомів у хребті склали 37,8 % та 43,0 % для бісфосфонатів та груп плацебо, відповідно: абсолютна різниця ризику 5,2 %.

Були приведені неузгоджені докази про вплив бісфосфонатів на рівень патологічних тріщин. Не виявлено різниці між групами за показниками здавлення спинного мозку, хірургії кісток та променевої терапії кісток. Не було значної різниці між групами в строках загальної виживаності та якості життя.

#### **Економічна оцінка стану здоров'я**

При пошуку літератури ідентифіковано 153 потенційно відповідних статті, але жодна з них не включала економічних оцінок. GDG їх розглядає для отримання доступної клінічної інформації з метою побудови економічної моделі.

#### **Рекомендації**

- Бісфосфонати не повинні використовуватись в рутинній практиці для попередження остеопорозу у хворих на рак передміхурової залози, яких лікують за протоколом блокади андрогенів.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується на недостатній кількості доказів, що препарати знижують число виникнення тріщин кісток.

#### **Клінічні докази**

Отримані послідовні докази з рандомізованих випробувань (Diamond et al. 2001; Greenspan et al. 2007; Michaelson et al. 2007; Ryan 2006; Magno et al. 2005; Smith et al. 2001; Smith et al. 2003), що терапія бісфосфонатами збільшує густину мінералів кісток поперекового відділу хребта у пацієнтів, які отримують гормональну терапію для раку передміхурової залози. Однак не приведено жодного доказу про вплив бісфосфонатів на рівень утворення тріщин. Лише в одному випробуванні сповіщали про цей результат, який був отриманий при лікарському контролі (Smith et al. 2003). Не виявлено клінічно значимої різниці у рівнях тяжких побічних ускладнень у групах, які отримували бісфосфонати і плацебо в трьох випробуваннях (Ryan 2006; Greenspan et al. 2007; Smith et al. 2003).

#### **Економічна оцінка стану здоров'я**

При огляді літератури ідентифіковано 153 потенційно відповідних статті, жодна з них не була використана для оцінки, так як вони не містили економічних оцінок. Не проводилось жодне економічне моделювання як GDG, висновки із одного доступного RCT показали, що бісфосфонати не знижували і не попереджували розвиток симптоматичних тріщин.

#### **10.11.1. Зовнішня променева терапія**

Зовнішня променева терапія ефективно знижує біль при кісткових метастазах та при здавленні спинного мозку, викликаному метастазами в кістки хребта.

### 10.11.2. Радіоізотопна таргетна терапія кісток

Стронцій - 89 (Sr - 89) є бета-радіоактивним ізотопом, який вводиться внутрішньовенно та вибірково нагромаджується в метастазах кісток. В порівнянні зі стандартним протоколом в системних оглядах рандомізованих випробувань показано, що Sr - 89 зменшував больові симптоми та попереджав їх виникнення. Препарат має прийнятний профіль токсичності, але може впливати на лікування мієлосупресії, викликаної хіміотерапією. Самарій - 153 також був ефективним при метастатичному раку передміхурової залози, але мав коротший період напіврозпаду, в порівнянні з Sr - 89 та більш складний при застосуванні.

Реній - 186 призначався з бісфосфонатом (етідронат), з метою підвищення чутливості кісток. Радій - 223 є альфа-ізотопом, який показав обнадійливі результати в попередніх дослідженнях при раку передміхурової залози, тому заплановані подальші його дослідження.

#### Рекомендації

- Стронцій - 89 потрібно розглянути для лікування пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози та при болях в кістках, визваних метастазами, особливо для хворих, які не будуть отримувати мієлосупресивну хіміотерапію.

**Обґрунтування твердження:** доказів ефективності надано недостатньо. Однак була згода GDG про необхідність такої рекомендації на основі декількох RCTs, в яких продемонстровано клінічну вигоду Sr - 89.

#### Клінічні докази

Системні огляди плацебо-контрольованих рандомізованих випробувань (Bauman et al. 2005; Brundage et al. 1998; Figuls et al. 2003; Finlay et al. 2005; Loblaw et al. 2003; McQuay et al. 1999) дають змогу припустити, що Стронцій - 89 ( $^{89}\text{Sr}$  - хлорид) та самарій - 153 ( $^{153}\text{Sm}$  - EDTMP) були ефективними для лікування болю при метастазах в кістки у пацієнтів з раком передміхурової залози. Не приведено доказів покращення виживаності у хворих при радіоізотопній терапії. Побічні ускладнення при радіоізотопній терапії зазвичай обмежувались помірною мієлосупресією. Систематичний огляд чотирьох досліджень, в яких порівнювали стронцій - 89 з самарієм - 153, або ренієм - 188, не виявив значної різниці зі швидкості гальмування болю або токсичності (Finlay et al. 2005).

#### Економічна оцінка стану здоров'я

Пошук літератури по Sr - 89 ідентифікував 50 потенційно відповідних посилань. Дев'ятнадцять з них були залучені для оцінки, з них 2 були ідентифіковані та розглянуті (McEwan et al. 1994; Malmberg 1997). Жодна із статей не містила повної економічної оцінки, тільки порівняння вартості. Всі три дослідження порівняли вартість Sr-89 як додатку до променевої терапії

пацієнтам з гормонорезистентним раком передміхурової залози та метастазами в кістки, в порівнянні тільки з променевою терапією.

Дослідження McEwan et al. (1994) було проведено на невеликій вибірці в Канаді (CAN\$) RCT (n = 29), хоча оцінка була проведена ретроспективно. Всі пацієнти знаходились на лікарському контролі до смерті, в середньому 30 – 34 тижні, в залежності від типу терапії. Дослідження продемонструвало багато клінічних пільг, включаючи показники якості життя. Не представлено показник "вартість за рік". Автори заявляли, що в середньому вартість лікування Sr - 89 на пацієнта складала 16 570 Can\$ та 23 888 Can\$ для плацебо (приблизно £7700 – £11 000). Однак, докази безпосередньо в роботі допускають, що такі розрахунки не були коректними, і що тактика плацебо була дешевше, ніж лікування Sr - 89. В роботі не проведено аналізу чутливості, та і сама оцінка була низької якості.

В роботі Malmberg et al. (1997) також було проведено оцінку витрат тільки на зовнішню променевою терапію проти комплексу: зовнішня променевою терапія та Sr - 89 за соціальних умов Швеції (тобто були включені витрати на охорону здоров'я та непрямі витрати). Аналіз базувався на одному RCT, але була оцінена довгострокова вартість. Таким чином, період часу для аналізу включав усе життя пацієнта. У вартість променевою терапії ввійшли витрати на сцинтиграфію хребта, амбулаторні відвідування, ціна днів проведених в стаціонарі та поїздки до центру терапії. Затрати на терапію Sr - 89 включали вартість його введення та складала 1993 шведські грошові одиниці.

Автори сповіщали, що загальний показник вартості додаткового життя при лікуванні Sr - 89 був дорожчим, ніж сумарна вартість лікування методом зовнішньої променевою терапії. Сумарна вартість, про яку повідомляють, була приблизно між 3000 - 11000 SEK (приблизно £200 - £800). Однак, головне обмеження полягало в тому, що сповіщалося дуже мало деталей аналізу. Таким чином, було важко визначити якість дослідження. Підсумовуючи вищесказане, допускається, що доказова база для підтримки використання Sr - 89 була недостатньою.

## **10.12. Таргетна терапія тазової зони**

### **Лікування обструктивної уропатії**

Рак передміхурової залози може призводити до односторонньої або двосторонньої обструкції сечівників, що призводить до послаблення функції нирок.

Прогресування обструктивної уропатії у пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози часто призводить до летальних наслідків.

Декомпресія дозволяє повернути до базової функцію нирок, полегшити симптоми уремії та покращити якість життя. Вона також дає змогу зменшити час перебування в лікарні. Однак декомпресія не подовжує виживання для цієї групи пацієнтів, яке складає приблизно 6 - 12 місяців.

Загальноприйнятими методами декомпресії є: зовнішнє розміщення катетера під місцевою анестезією та внутрішній подвійний катетер від сечового

міхура до нирки під загальною анестезією. При декомпресії також є свої довгострокові ускладнення. Терапія високими дозами стероїдів також показала обнадійливі результати.

### **Рекомендації**

Декомпресію верхніх сечових шляхів методом черезшкірної нефростомії або встановленням подвійного катера потрібно запропонувати пацієнтам з вторинною обструктивною уропатією при гормонорезистентному раку передміхурової залози.

Потрібно також обговорити вибір невтручання при вторинній обструктивній уропатії у хворих з гормонорезистентним раком передміхурової залози та залишити право вибору за пацієнтом.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації бузуються на доказах із спостережень ефективності та схвалені GDG.

### **Клінічні докази**

Докази про декомпресію сечовивідних шляхів при обструкції сечівників у пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози отримані з описів клінічних випадків. В більшості досліджень зроблено висновок про необхідність розглянути декомпресію сечових шляхів методом нефростомії або за допомогою катетерів (Harris & Speakman 2006; Bordinazzo et al. 1994; Chiou et al. 1990; Sandhu et al. 1992; Fallon et al. 1980). Однак деякі автори роблять висновок, що незважаючи на незначний вплив на виживаність, декомпресія сечових шляхів малоадекватна для цієї групи пацієнтів (Dowling et al. 1991; Paul et al. 1994). Була недостатня кількість доказів про відносну ефективність нефростомії та катеризації сечівників та не проведено порівняння різних втручань.

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу відносно рентабельності.

#### **10.12.1. Лікування гематурії**

Прогресування локалізованого раку передміхурової залози призводить до гематурії, визваної кровотечею із уретри або стінок сечовий міхура. Ендоскопічний контроль джерел кровотечі потрібно проводити під загальною анестезією. Може бути ефективною паліативна променева терапія сечового міхура та простати.

#### **10.12.2. Лікування кишкової непрохідності**

Поширення раку передміхурової залози на пряму кишку може призводити до звуження проходу та його обструкції. Лікування, зазвичай, обмежується змінами в раціоні харчування, розглядається також використання

променевої терапії. Повна обструкція нижніх відділів кишківника потребує колостомії.

### **10.13. Паліативне лікування**

Розуміння необхідності підтримуючого та паліативного лікування базується на настанові з підтримуючого та паліативного піклування Національної ради по паліативному піклуванню. Рекомендації в "Improving supportive and palliative care for adults with cancer", NICE, 2004; застосовуються до хворих на рак передміхурової залози.

Паліативне піклування – « активне всебічне піклування про пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Усунення болю та інших симптомів, а також психологічна, соціальна та духовна підтримка залишаються головними. Мета паліативного піклування - досягнення кращої якості життя для пацієнтів та їх родин» (NICE, 2004). Багато аспектів паліативного піклування також доцільні на різних стадіях захворювання разом з іншим лікуванням.

#### **10.13.1. Мультидисциплінарні потреби у пацієнтів при раку передміхурової залози**

Діючі умови паліативного піклування про пацієнтів Національної служби охорони здоров'я (NHS) включають реальні умови підтримки в незалежних благодійних центрах та обслуговування в рамках NHS.

Лікування клінічної симптоматики та психологічні потреби пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози повинні знаходитись під увагою багатьох медичних спеціалістів. Щоденне лікування пацієнтів із метастатичним раком передміхурової залози - відповідальність первинних ланок спеціалізованого піклування, але для досягнення оптимального піклування потрібна тісна співпраця урологічних MDT, генетиків та спеціалістів з паліативної терапії.

Накопичений довгостроковий досвід та обізнаність в питаннях раку передміхурової залози дають змогу рекомендувати спеціальний огляд уролога, який переходить до онколога та закінчується паліативним піклуванням. Часто послуги спеціалістів перекриваються, але пацієнт постійно потребує чіткого контролю професіоналів на кожній стадії захворювання.

Паліативне піклування для таких пацієнтів включає первинне обстеження хірургів-урологів, ортопедів, онкологів, нейрохірургів, невропатологів, лікарів служби гальмування болю а також генетиків та спеціалістів по наданню паліативної допомоги.

#### **10.13.2. Пацієнт у стані, близькому до смерті**

Деякі пацієнти помирають від раку передміхурової залози, але багато з них помирають від інших захворювань, хворіючи на рак передміхурової залози. Важливо ідентифікувати стан пацієнтів, близький до смерті, та гарантувати їм

послаблення симптомів та паліативне піклування, яке може забезпечити спеціаліст з паліативного піклування.

Ефективний контроль за симптомами в стані близькому до смерті проводиться з усіх встановлених параметрів. Ліверпульський шлях контролю стану близького до смерті ([http://www.mcpcil.org.uk/liverpool\\_care\\_pathway](http://www.mcpcil.org.uk/liverpool_care_pathway)) та мережа золотих стандартів (<http://www.goldstandardsframework.nhs.uk/>) є моделями, що покращують якість турботи до останнього дня життя.

### **Рекомендації**

Пацієнтам з метастатичним раком передміхурової залози потрібно запропонувати спеціальну інформацію про доступ до послуг урологів та служб з паліативного лікування, до яких вони могли б звернутись зі специфічними потребами, які викликані метастазами при раку. Пацієнти повинні мати можливість обговорити різноманітні значні зміни в статусі їх захворювання або симптомах, що їх непокоять.

Регулярне визначення потреб необхідно систематично застосовувати до пацієнтів з раком передміхурової залози та метастазами<sup>2</sup>.

Паліативне втручання на будь-якій стадії повинно бути інтегровано в зкоординоване піклування, а будь-які зміни між встановленими параметрами повинні бути полегшені, наскільки це можливо.

Лікарі повинні обговорити особистий вибір паліативного піклування з хворим на метастатичний рак передміхурової залози, їх дружинами та доглядальниками. Плани терапії/піклування повинні бути вибрані та ідентифіковані з урахуванням відданої переваги.

Лікарі повинні гарантувати необхідну паліативну допомогу по необхідності, а не обмежуватись станом, близьким до смерті. Вона не повинна обмежуватись можливостями хоспісу.

**Обґрунтування твердження:** існують докази із високоякісних досліджень та схвалення GDG підтримати ці рекомендації.

### **Клінічні докази**

Пошук літератури не виявив досліджень, у яких були б порівняні затверджені схеми паліативного піклування або моделі для раку передміхурової залози. Декілька наглядних досліджень опублікували випадки паліативного піклування в спеціальних затверджених схемах. Хоча вони показали, що піклування можливе в такому затвердженні, але без порівняльних досліджень, важко зтверджувати, що запропонована схема паліативного піклування буде кращою.

<sup>2</sup> 'Покращення підтримуючої та паліативної турботи у дорослих хворих на рак'. Improving supportive care for adults with cancer /NICE cancer service guidance (2004)

### **Клінічні докази (продовження).**

Опубліковано декілька статей: «Необхідність мультидисциплінарного підходу до паліативного піклування» (Palmieri & Waxman 2005; Pienta et al.

1996; Cunliffe 2003; Ok et al. 2005) та «Інтеграція консервативної та паліативної терапії» (Ok et al. 2005; Pienta et al. 1996) під час довгого періоду захворювання (Green et al. 2002).

### Економічна оцінка стану здоров'я

GDG не проводилась оцінка цієї теми з точки зору економічного пріоритету здоров'я, тому не було можливості розглянути літературу відносно рентабельності.

### Наукові рекомендації

• Необхідно провести подальші клінічні випробування, щоб визначити роль бісфосфонатів для лікування хворих на рак передміхурової залози.

### Перелік посилань

- Atala, A., Amin, M. & Harty, J. I. (1992) Diethylstilbestrol in treatment of postorchietomy vasomotor symptoms and its relationship with serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and testosterone. *Urology*, 39: 108–110.
- Bauman, G., Charette, M., Reid, R. & Sathya, J. (2005) Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases - A systematic review. *Radiotherapy & Oncology*, 75: 258.
- Bayley, A., Milosevic, M., Blend, R., Logue, J., Gospodarowicz, M., Boxen, I., Warde, P., McLean, M., Catton, C. & Catton, P. (2001) A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 92: 303–310.
- Bayoumi, AM et al. (2000) Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 92(21): 1731–1739
- Brundage, M. D., Crook, J. M. & Lukka, H. (1998) Use of strontium-89 in endocrine-refractory prostate cancer metastatic to bone. Provincial Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Cancer Prevention & Control*, 2: 79–87.
- Bordinazzo, R., Benecchi, L., Cazzaniga, A., Vercesi, A. & Privitera, O. (1994) Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after ultrasonographic percutaneous nephrostomy. *Arch Ital.Urol Androl*, 66: 101–106.
- Chiou, R. K., Chang, W. Y. & Horan, J. J. (1990) Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after percutaneous nephrostomy. *Journal of Urology*, 143(5): 957–959
- Cunliffe, J. (2003) Reflections on pain management: a case study. *Int J Palliative Nursing*, -53.
- de, Leval, J., Boca, P., Yousef, F., Nicolas, H., Jeukenne, M., Seidel, L., Bouffieux, C., Coppens, L., Bonnet, P., Andrienne, R. & Wlatregny, D. (2002) Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clinical Prostate Cancer*, 1: 163–171.
- Diamond, T. H., Winters, J., Smith, A., De, S. P., Kersley, J. H., Lynch, W. J. & Bryant, C. (2001) The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Nature reviews.Cancer.*, 92: 1444–1450.
- Di Lorenzo, G., Autorino, R., Perdon, S. & De, P. S. (2005) Management of gynaecomastia in patients with prostate cancer: A systematic review. *Lancet Oncology*, 6: 972–979.
- Dowling, R. A., Carrasco, C. H. & Babaian, R. J. (1991) Percutaneous urinary diversion in patients with hormone-refractory prostate cancer.[see comment]. *Urology*, 37: 89–91.
- Eaton, A. C. & McGuire, N. (1983) Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Double-blind cross-over trial. *Lancet*, 2: 1336–1337.
- Fallon, B., Olney, L. & Culp, D. A. (1980) Nephrostomy in cancer patients: To do or not to do? *Br J Urol*, 52: 237–242.
- Figuls, M., Martinez, M. J.,onso-Coello, P., Català, E., Garcia, J. L. & Ferrandiz, M. (2003) Radioisotopes for metastatic bone pain [Cochrane review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Finlay, O. G., Mason, M. D. & Shelley, M. (2005) Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncology*, 6: 392–400.
- Fujikawa, K et al. (2003) Cost-utility analysis of androgen ablation therapy in metastatic prostate cancer. *Japanese Journal of Urology*. 94 (4): 503–512.
- Gerber, G. S., Zagaja, G. P., Ray, P. S. & Rukstalis, D. B. (2000) Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. *Urology*, 55: 97–101.
- Green, J. S., Trainer, A. & Hussain, M. (2002) A study of the comparative use of palliative care services by patients with prostate cancer. *J Urol*, 167: 69–70.



- Greenspan, S. L., Nelson, J. B., Trump, D. L. & Resnick, N. M. (2007) Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. [summary for patients in *Ann Intern Med*. 2007 Mar 20;146(6):172; PMID: 17371883]. *Ann Intern Med*, 146: 416–424.
- Harris, M. R. & Speakman, M. J. (2006) Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*, 9: 42–44.
- Langenstroer, P., Kramer, B., Cutting, B., Amling, C., Poulton, T., Lance, R. & Thrasher, J. B. (2005) Parenteral medroxyprogesterone for the management of luteinizing hormone releasing hormone induced hot flashes in men with advanced prostate cancer. *J Urol*, 174: 642–645.
- Loblaw, D. A., Laperriere, N. J. & MacKillop, W. J. (2003) A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll.Radiol.)*, 15: 211–217.
- Loprinzi, C. L., Michalak, J. C., Quella, S. K., O'Fallon, J. R., Hatfield, A. K., Nelimark, R. A., Dose, A. M., Fischer, T., Johnson, C. & Klatt, N. E. (1994b) Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. [see comment]. *N Engl J Med*, 331: 347–352.
- Magno, C., Anastasi, G., Morabito, N., Gaudio, A., Maisano, D., Franchina, F., Gali, A., Frisina, N. & Melloni, D. (2005) Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. *European Urology*, 47: 575–580.
- Malmberg, I., et al., (1997) Painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer: Economic costs of strontium-89 and/or external radiotherapy. *Urology* 50(5): 747–753.
- McEwan, A.J., et al. (1994) A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (89Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Nuclear Medicine Communications* 15(7): 499–504.
- McQuay, H. J., Collins, S. L., Carroll, D. & Moore, R. A. (1999) Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases [Cochrane review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Michaelson, M. D., Kaufman, D. S., Lee, H., McGovern, F. J., Kantoff, P. W., Fallon, M. A., Finkelstein, J. S. & Smith, M. R. (2007) Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 25: 1038–1042.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2002) Improving Outcomes in Urological Cancers. NICE cancer service guidance. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- National Institute for Clinical Excellence (2004) Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer. NICE cancer service guidance. London: National Institute for Clinical Excellence.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE technology Appraisal 101. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Ok, J. H., Meyers, F. J. & Evans, C. P. (2005) Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. [Review] [48 refs]. *J Urol*, 174: 1177–1182.
- Palmieri, C. & Waxman, J. (2005) Prostate cancer is best managed by multidisciplinary teams. *Pharmacy in Practice*, 15: 398–404.
- Paul, A. B., Love, C. & Chisholm, G. D. (1994) The management of bilateral ureteric obstruction and renal failure in advanced prostate cancer. *Br J Urol*, 74: 642–645.
- Pienta, K. J., Esper, P. S., Naik, H., Parzuchowski, J., Bellefleur, J. & Huber, M. L. (1996) The hospice supportive care program: A new "transitionless" model of palliative care for patients with incurable prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 88: 55–56.
- Prostate Cancer Trialists (2000) Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 355: 1491–1498.
- Reed, S. D., Radeva, JI et al. (2004). Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *Journal of Urology* 171(4): 1537–1542.
- Ryan, C. W. (2006) Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *The Journal of urology*, 176: 972–978.
- Samson, D. J., Seidenfeld, J., Schmitt, B., Hasselblad, V., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., Wilt, T. J. & Aronson, N. (2002) Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*, 95: 361–376.
- Sandhu, D. P. S., Mayor, P. E., Sambrook, P. A. & George, N. J. R. (1992) Outcome and prognostic factors in patients with advanced prostate cancer and obstructive uropathy. *Br J Urol*, 70: 412–416.
- Seidenfeld, J., Samson, D. J., Aronson, N., Albertson, P. C., Bayoumi, A. M., Bennett, C., Brown, A., Garber, A., Gere, M., Hasselblad, V., Wilt, T. & Ziegler, K. (2001) Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. [Review] [330 refs]. *Evidence Report: Technology Assessment (Summary)*, i-x.
- Seidenfeld, J., Samson, D. J., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P. C., Bennett, C. L. & Wilt, T. J. (2000) Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 132: 566–577.
- Smith, M. R., Eastham, J., Gleason, D. M., Shasha, D., Tchekmedyian, S. & Zinner, N. (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *The Journal of urology*, 169: 2008–2012.
- Smith, M. R., McGovern, F. J., Zietman, A. L., Fallon, M. A., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., Kantoff, P. W. & Finkelstein, J. S. (2001) Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 345: 948–955.
- Venkataraman, R., Sohaib, S. A., Barbachano, Y., Parker, C. C., Khoo, V., Huddart, R. A., Horwich, A. & Dearnaley, D. P. (2007) Detection of Occult Spinal Cord Compression with Magnetic Resonance Imaging of the Spine. *Clin Oncol (R Coll.Radiol.)*.
- Yuen, K. K., Shelley, M., Sze, W. M., Wilt, T. & Mason, M. D. (2006) Bisphosphonates for advanced prostate cancer. [Review] [51 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006250.

## **11. ЄАУ СОУ 2012: ЛІКУВАННЯ: ВІДСТРОЧЕНЕ ЛІКУВАННЯ (ОЧІКУВАЛЬНА ТАКТИКА/АКТИВНИЙ МОНІТОРИНГ)**

### ***11.1. Введення***

#### ***Визначення***

Існують великі відмінності між показниками захворюваності та смертності від РПЗ: у США в 2007 р. відзначено 218 900 нових випадків РПЗ і тільки 27 050 смертей [1].

Кілька аутопсійних досліджень померлих з різних причин літніх чоловіків продемонстрували, що незважаючи на те, що в 60-70% випадків був виявлений РПЗ [2, 3], велика частина цих пухлин не прогресує. За життя РПЗ діагностується тільки у 15-20% чоловіків, при цьому ризик смерті від нього становить лише 3%. Частка невеликих локалізованих високодиференційованих пухлин передміхурової залози зростає, в основному завдяки ПСА-скринінгу та мультифокальній біопсії передміхурової залози. Ці дані дозволяють припустити, що більшість чоловіків з локалізованою формою РПЗ фактично не отримують переваг від оперативного лікування. З метою зниження ризику невиправданого лікування в таких групах пацієнтів запропоновані два варіанти консервативної тактики ведення:

- Вичікувальна тактика (ВТ), також відома як «відстрочене лікування», або «посимптомна терапія». Цей термін був запропонований в еру пре-ПСА-скринінгу (до 1990 р.) і віднесений до консервативного ведення (відмови від негайного лікування і спостереження) РПЗ до розвитку місцевого або системного прогресування, після чого хворому призначається паліативне лікування (трансуретральна резекція - ТУР передміхурової залози - або інші процедури відновлення прохідності сечостатевого шляху, гормональна або променева терапія, як паліативне лікування метастатичного процесу).

- Активне спостереження (АС), також відоме як «активний моніторинг». Це новий термін для консервативного ведення РПЗ. Прийнятий у минулому десятилітті, він означає рішення не лікувати хворого негайно, а ретельно спостерігати за ним і призначати лікування при заздалегідь визначених параметрах (їх порогових значеннях), що характеризують прогресію (час подвоєння ПСА і гістопатологічні фактори при повторній біопсії). У цих випадках тактика ведення має на увазі в тому числі і радикальне лікування.

### ***11.2. Відстрочене лікування локалізованого РПЗ (стадія T1-2Nx-N0M0)***

#### ***11.2.1. Вичікувальна тактика (ВТ)***

Логічним обґрунтуванням ВТ є те, що РПЗ, як правило, повільно прогресує, діагностується у більш літніх чоловіків з високим ризиком смерті від супутніх захворювань [5]. ВТ можна розглядати, як метод ведення хворих локалізованим РПЗ з обмеженою очікуваною тривалістю життя або немолодих пацієнтів з менш агресивним РПЗ.

Було зроблено кілька спроб узагальнити результати ключових публікацій, присвячених відстроченому лікуванню хворих, імовірно, локалізованим РПЗ [6-

10]. Більшість з них представляє схожі результати, оскільки вони аналізують приблизно однакові групи, але використовують дещо різну методологію. Дослідження ВТ, зазвичай, включали хворих з не завжди відомим значенням ПСА і переважно з пухлинами що пальпуються, які за класифікацією D'Amico та співавт в даний час трактуються, як пухлини проміжного ризику [11]. Ці дослідження включали хворих з періодом спостереження до 25 років, метою спостереження була загальна (ЗВ) та специфічна виживаність (СВ).

Кілька серій робіт демонструє дуже схожі показники 10-річної СВ, значення якої коливаються від 82 % до 87 % [6, 12-17]. У трьох дослідженнях з даними за більш ніж 15-річний період спостереження СВ складала 80 %, 79 % і 58 % відповідно [14, 16, 17]. Два з них повідомляють про 20-річну СВ, що досягла 57 % та 32 % відповідно [14-16]. Chodak і співавт. представили узагальнений аналіз первинних даних по хворих, залишених під спостереженням [6]. Робота заснована на даних шести нерандомізованих досліджень [10, 18-23]. Результати характеризують пухлинно-специфічну виживаність (ПСВ) і виживання без метастазування після п'яти і десяти років спостереження [6] (рівень достовірності 2b).

Вкрай важлива для визначення можливості проведення ВТ ступінь злоякісності пухлинного процесу. У хворих РПЗ III ступеня диференціювання відзначені низькі показники виживаності. Незважаючи на те, що 10-річна ЗСВ в рівній мірі сприятлива (87%) для I і II ступеня злоякісності, для останньої характерна більш висока частота прогресування, у 42% випадків у цих хворих виявляються метастази (Табл. 8).

**Таблиця 8.** Результати відстроченого лікування локалізованого РПЗ в залежності від ступеня диференціювання: % хворих (95% довірчий інтервал - ДІ), що вижили протягом 5 і 10 років

Стадія	5 років,%	10 років,%
Специфічна виживаність		
G1	98(96-99)	87(81-91)
G2	97(93-98)	87(80-92)
G3	67(51-79)	34(19-50)
Виживаність без метастазування		
G1	93(90-95)	81(75-86)
G2	84(79-89)	58(49-66)
G3	51(36-64)	26(13-41)

Важливість впливу ступеня злоякісності пухлинного процесу на виживаність після консервативного лікування РПЗ була також підтверджена у великому дослідженні, проведеному на основі аналізу реєстру «Виживаність, епідеміологія та кінцеві

результати» (SEER) бази даних Національного інституту раку США [12] (Рівень достовірності 3). Десятиріччя ЗСВ хворих з I, II і III ступенями злоякісності склали 92, 76 і 43% відповідно, корелюючи з даними узагальненого аналізу.

Публікація Chodak і співавт. також наводить результати виживання хворих з стадією T1a [6], з 10-річною ЗСВ для пухлин I і II ступеня злоякісності 96 і 94% відповідно. Виживаність без метастазування становила 92% для хворих з G1, але 78% для хворих з G2, вказуючи на високий ризик прогресування в осіб з помірно диференційованим РПЗ. Ця різниця в частоті прогресування корелює з іншими дослідженнями, що включають хворих на стадії T1a [24, 25].

Для безпомилкового стадіювання і виявлення більш поширених та/або менш диференційованих пухлин рекомендується повторити аналіз рівня ПСА, ТРУЗД та біопсію передміхурової залози, особливо у молодих чоловіків з очікуваною великою тривалістю життя [26].

Вплив ступеня диференціювання на ризик пухлинної прогресії і в кінцевому рахунку - на смертність від РПЗ, також виявлено в роботі Albertsen і співавт. [27]. Автори передивились усі біопсійні зразки, використовуючи широко відому шкалу Глісона, і показали, що ризик смерті від РПЗ був вищим у хворих з диференційованим пухлини 7-10 балів за Глісоном, середнім - у пацієнтів з пухлинами 6 балів і низьким при РПЗ 2-5 балів за Глісоном (табл. 9) [28, 29] (рівень достовірності 3). Ця робота також довела, що диференціювання пухлини 6-10 балів за Глісоном асоційовано з безперервно зростаючим ризиком смерті пацієнта протягом 15 років спостереження при проведенні консервативної тактики. Криві ЗСВ для цієї групи хворих опубліковані в дискусійній статті, присвяченій різним методам оцінки результатів лікування локалізованого РПЗ [28].

Три рандомізованих клінічних дослідження повідомляють про тривале спостереження за пацієнтами, рандомізованими в групи ВТ та РПЕ: Перше дослідження було проведено в еру пре-ПСА-скринінгу [29], друге під час ПСА-скринінгу [30]; третє - недавнє дослідження, результати якого ще не отримані [1].

У дослідженні Veterans Administration Cooperative Urological Research Group у період 1967-1975pp.. рандомізовані 142 хворих локалізованим РПЗ. При аналізі результатів протоколу виявлено, що дослідженню не вистачило потужності для визначення відмінностей в ефективності лікування [31]. У 1989-1999pp.. в рамках програми Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) 695 хворих РПЗ з клінічними стадіями T1-2 рандомізовані в групи ВТ (348) або РПЕ (347) (табл. 10) [30]. Дослідження почалося після впровадження ПСА-скринінгу в клінічну практику, але тільки у 5% пацієнтів РПЗ був діагностований при скринінгу.

**Таблиця 9.** 15-річний ризик смерті хворих на локалізований РПЗ у віці 55-74 років, в залежності від ступеня диференціювання за шкалою Глісона [27, 28]

Бали за шкалою Глісона	Ризик смерті від РПЗ,%	Пухлинно-специфічна смертність,%
2-4	4-7	8
5	6-11	14
6	18-30	44
7	42-70	76
8-10	60-87	93

Після того, як медіана спостереження досягла 10,8 року, це дослідження продемонструвало значне зниження пухлинної специфічної смертності, загальної смертності, ризику метастазування та місцевого прогресування у хворих після РПЕ або ВТ (рівень достовірності 1b).

**Таблиця 10.** Результати Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) при 10-літньому періоді спостереження (Медіана 8,2 року) [30]

	РПЕ (347) % (n)	ВТ (348), % (n)	Відносний ризик (95% ДІ)	P
Специфічна смертність	9,6 (30)	14,9 (50)	0,56 (0,36-0,88)	0,01
Загальна смертність	27 (83)	32 (106)	0,74 (0,56-0,86)	0,04
Генералізація	15,2 (50)	35,4 (79)	0,60 (0,42-0,44)	0,004
Місцевий прогресування	19,2 (64)	44,3 (149)	0,33 (0,25-0,44)	<0,001

Нещодавно опубліковані результати даного дослідження після додаткових 3 років спостереження. Після 12 років спостереження відзначені значуще зниження показників специфічної смертності (на 5,4%) і метастатичного прогресування (6,7%) у групі хворих, яким виконували РПЕ (табл. 11) [32] (рівень достовірності 1b).

**Таблиця 11.** Підсумки Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) за 12-річний період спостереження (Медіана 10,8 року)

	РПЕ (347) % (n)	ВТ (348), % (n)	Відносний ризик (95% ДІ)	P
Специфічна смертність	12,5 (43)	17,9 (68)	0,65 (0,2-11,1)	0,03
Генералізація	19,3	26	0,65 (0,47-0,88)	0,006

Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA / NCI / AHRQ Cooperative Studies Program # 407 (PIVOT) [1] - триваюче контрольоване мультицентрове рандомізоване клінічне дослідження, що порівнює результати РПЕ та ВТ у хворих з клінічною стадією T1-2. У 1994-2002 рр.. до протоколу включено 731 хворого з медіаною віку 67 років. Медіана ПСА склала 7,8 нг/мл (середнє 10,2 нг/мл). У 75% випадків клінічна стадія відповідала T1c. Використовуючи попередньо розроблені критерії ризику, що включають рівень ПСА, стадію та ступінь злоякісності пухлини, приблизно в 43% випадків відзначався низький ризик, в 36% середній і в 20% випадків високий ризик РПЗ. Запланований період спостереження складає 15 років, первинною метою є оцінка загальної смертності. Включені в дослідження PIVOT хворі більш репрезентативно відображають чоловіків з виявленим і пролікованим відповідно до сучасної клінічної практики РПЗ, ніж хворі, включені в SPCG-4.

Сумарно:

- Клінічна стадія T1c в даний час складає 40-50% випадків вперше виявленого РПЗ [33]. Частка локалізованого високодиференційованого РПЗ невеликого об'єму збільшується в основному за рахунок ПСА-скринінгу і багатоточкових біопсій ПЗ.

- Дослідження SPCG-4 демонструє істотну перевагу РПЕ, в порівнянні з ВТ, проте лише 5% хворих, включених у дослідження були виявлені за допомогою ПСА-скринінгу.

- Протягом останніх 20 років очевидно простежується тенденція до збільшення ступеня диференціювання за шкалою Глісона, навіть у випадку оцінки мікроскопічних фокусів РПЗ. Деякі пухлини, ступінь диференціювання яких, раніше відповідав 6 балам за Глісоном (3 +3), сьогодні можуть бути оцінені як 7 (3 +4) і більше.

- Час від виявлення латентного РПЗ до його прогресії у клінічно значиму форму в епоху ПСА-скринінгу становить приблизно 10 років [35, 36]. Отже, можливо, що смертність від нелікованого, виявленого при ПСА-скринінгу РПЗ з диференціюванням 6 балів за шкалою Глісона (за сучасною класифікацією) не перевищує 10% за 20-річний період спостереження [37].

Імовірно, що чимала кількість хворих локалізованим та високодиференційованим РПЗ невеликого об'єму не буде прогресувати і РПЕ може представляти у цій групі надлишкове лікування, приводячи до зниження якості життя та збільшення економічних витрат.

### ***11.2.2. Активне спостереження (АС)***

АС було запропоновано з метою скорочення випадків невиправданого лікування пацієнтів з РПЗ з клінічно підтвердженим низьким рівнем ризику, але при цьому без відмови від можливого подальшого радикального лікування, як при ВТ. У даний час доступні дані незавершеного рандомізованого клінічного дослідження АС з періодом спостереження менше 10 років.

У США в 2006 р. розпочато багатоцентрове клінічне дослідження АС проти негайного лікування РПЗ, результати якого очікуються до 2025р.

Choo, Klotz і співавт. першими опублікували передбачувані результати протоколу по АН [38, 39]. Вони включили 331 пацієнта з клінічною стадією Т1с або Т2а, рівнем ПСА  $\leq 10$  нг/мл і сумою Глісона  $\leq 6$  (ПСА  $\leq 15$  нг/мл та сумою Глісона  $\leq 7$  [3 + 4] для пацієнтів у віці 70 років). Медіана періоду спостереження становила 8 років, загальна виживаність - 85%, специфічна виживаність і виживаність без метастазування досягли 99%. Медіана періоду подвоєння ПСА відповідала 7 рокам, в 42% випадків вона не перевищувала 10, а у 22% - 3 років. Згодом 33% хворих піддавалися радикальному лікуванню: у 20% випадків - у зв'язку з коротким періодом подвоєння ПСА (менше 3 років), у 5% - у зв'язку із збільшенням суми Глісона при повторній біопсії і в 10% - у зв'язку з бажанням пацієнта.

Soloway і співавт. в ході дослідження, в якому середній період спостереження за 175 пацієнтами склав 4 роки, не відзначали генералізації або смертельних результатів від РПЗ, а число хворих, які отримали відтерміноване лікування, не перевищувало 8% [40]. В іншій роботі Carter і співавт. медіана періоду спостереження за 407 хворими склала 3,4 року, однак випадків смертельних результатів від РПЗ також відзначено не було [41].

Усі ці дослідження підтверджують, що у ретельно відібраних пацієнтів з низьким ризиком захворювання ймовірність прогресування або смертельних результатів РПЗ дуже низька і тільки деяким пацієнтам знадобилося відстрочене радикальне лікування. Проте подальші 5-7 років спостереження будуть важливими для отримання віддалених результатів.

Різні серії спостережень визначили ряд критеріїв включення хворих у протоколи АС:

- клінічно локалізований РПЗ (Т1-Т2);
- сума за шкалою Глісона  $\leq 7$ ;
- ПСА  $< 15-20$  нг / мл [5].

Крім того, в різних дослідженнях використовували різні діагностичні критерії прогресування РПЗ [5], але найбільш загальними є:

- час подвоєння ПСА від 2 до 4 років;
- сума Глісона  $\geq 7$  при повторній біопсії в період від 1 до 4 років.

Достовірність даних ознак в даний час підтверджена недостатньо, у зв'язку з чим поки що неможливо сформулювати обґрунтовані рекомендації з приводу того, коли слід проводити радикальне лікування хворих з очікуваною значною тривалістю життя.

Дані, що враховують рівень і динаміку ПСА, в літературі зустрічаються рідко. У недавньому огляді було відзначено, що у пацієнтів з рівнем ПСА  $< 3$  нг/мл випадків смертельних результатів від РПЗ протягом перших 10 років не зареєстровано, а динаміка ПСА виявилася відносно ненадійним маркером ризику пухлинної прогресії [42].

Дані, наведені вище, вказують на високий ризик пухлинної прогресії після консервативного лікування для деяких хворих локалізованим РПЗ. Це було підтверджено результатами інших досліджень, в яких у хворих з очікуваною тривалістю життя більше 10 років, залишених без лікування, спостерігався більш високий рівень специфічної смертності [43-45]. Тривале

спостереження в групі Johansson показало схожі результати - існує більш високий ризик специфічної смертності у пацієнтів з добре і помірно диференційованими РПЗ, що прожили більше 15 років [46] (рівень достовірності 3).

У хворих, які обрали відстрочене лікування, ризик прогресування захворювання на фоні відстроченої гормональної терапії виявився невеликим, хоча за 15 років спостереження на фоні відстроченого лікування відзначена менша пухлинно-специфічна виживаність, у порівнянні з негайною гормонотерапією при локалізованому РПЗ (ПСА для стадіювання не використовували) [47].

На відміну від дослідження Lundgren і співавт. [47] програма Casodex Early Prostate Cancer Trialists Group показала більш високу смертність у групі хворих локалізованим РПЗ, що отримували бікалутамід 150 мг, у порівнянні з групою плацебо [48].

Таким чином, початок проведення гормональної терапії (ГТ) може бути відкладено до появи підтвердження ознак прогресування процесу, але залишається відкритим для обговорення той факт, що, можливо, існують переваги проведення ГТ до того, як у хворого з'являються метастази (див. нижче).

### ***11.3. Відстрочене лікування місцево-поширеного РПЗ (стадії T3-T4Nx-0M0)***

В літературі існує мало даних щодо відстроченого лікування хворих з місцево-поширеним РПЗ. Не проведено рандомізованих досліджень, які б порівнювали результати консервативної тактики і більш агресивних методів лікування, таких як променева терапія або хірургічне лікування в поєднанні або без застосування ГТ.

Більшість пацієнтів з прогресуванням захворювання після відстроченого лікування місцевопоширеного раку є кандидатами для проведення ГТ. Результати нерандомізованих досліджень демонструють, що ГТ може бути без побоювань відкладена до моменту метастатичного прогресування, так як не було відзначено переваг у виживаності пацієнтів, яким була проведена негайна кастрація, в порівнянні з хворими у групі відстроченого лікування.

У недавньому проспективному рандомізованому клінічному дослідженні третьої фази (EORTC 30981) 985 хворих РПЗ зі стадіями T0-4N0-2M0 були рандомізовані в групу негайної андрогенної депривації (АТ), або АД тільки при симптомах прогресування захворювання, або у випадку серйозних ускладнень [51, 52]. Після того, як медіана періоду спостереження становила 7,8 року, середній показник відношення ризиків досяг 1,25 (95% ДІ 1,05-1,48) на користь негайного лікування, мабуть, внаслідок невеликої кількості смертей від причин, не пов'язаних з РПЗ ( $p = 0,06$ ).

Час від рандомізації до моменту розвитку гормонорефрактерної стадії РПЗ істотно не відрізнявся, так само як і показник ЗСВ. Медіана часу до відстроченої терапії після початку дослідження склала 7 років. У цій групі 126 хворих (25,6%) померли без будь-якого лікування (44% випадки смерті у цій групі). Отримані в даному дослідженні результати свідчать про те, що негайна



ADT викликає помірно але статистично достовірне збільшення ОВ, без суттєвої різниці в показниках смертності або безсимптомної виживаності. Більш того, авторами виявлені істотні фактори ризику, пов'язані зі значним погіршенням результату - в обох досліджуваних групах у хворих з вихідним рівнем ПСА > 50 нг/мл ризик смерті від РПЗ був більше в 3,5 рази, ніж у хворих з рівнем ПСА < 8 нг/мл. Якщо значення вихідного рівня ПСА коливалося між 8 і 50 нг/мл, ризик смерті від РПЗ був у 7,5 разів вище у хворих з періодом подвоєння рівня ПСА < 12 міс порівняно з часом подвоєння ПСА > 12 міс. Час до розвитку біохімічного рецидиву після відповіді на негайну ГТ також достовірно корелював з вихідним рівнем ПСА, що дозволяє припустити, що вихідний рівень ПСА може відображати ступінь агресивності пухлини.

Однак коли ефективність раннього і відстроченого лікування порівнювали у великому рандомізованому дослідженні, проведеному Medical Research Council (MRC), було продемонстровано перевагу за показниками виживаності у групі хворих, які отримували негайну ГТ [53], порівняне з результатами дослідження Lundgren і співавт., згаданого вище [ 47] (рівень достовірності 1b).

Порівняння терапії бікалутамідом 150 мг/день з плацебо також показало, що виживаність без прогресування у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ була кращою при проведенні негайної ГТ [48] (рівень достовірності 1b).

50 відібраних пацієнтів (середній вік 71 рік) з високо- або помірно-диференційованим РПЗ стадії Т3М0 і безсимптомним перебігом спостерігалися протягом 169 міс [54]. 5 - і 10-річна ЗСВ були 90 і 74% відповідно, а ймовірність уникнути терапії через 5 і 10 років склала 40 і 30% відповідно. Автори зробили висновок, що ВТ може бути варіантом вибору для хворих з високо- і помірно- диференційованими пухлинами стадії Т3 і очікуваною тривалістю життя менше 10 років (рівень достовірності 3).

#### **11.4. Відстрочене лікування генералізованого РПЗ (стадія М1)**

Існує зовсім невелика кількість робіт з цього питання. Єдиними кандидатами для такого лікування повинні бути пацієнти з безсимптомним перебігом захворювання і наполегливим бажанням уникнути побічних ефектів будь-якого лікування (рівень достовірності 4). Оскільки, медіана виживаності становить 2 роки, час без лікування (перед появою симптомів) у більшості випадків дуже короткий. Дослідження MRC підкреслило ризик розвитку симптомів (патологічні переломи, компресія спинного мозку) і навіть смерть від РПЗ без отримання можливого ефекту від гормональної терапії [53,55] (рівень достовірності 1b). Якщо обрана тактика відстроченого лікування для хворого поширеною формою РПЗ, необхідне ретельне спостереження за пацієнтом.

Вибір активного спостереження повинен ґрунтуватись на результатах підтверджувальної біопсії і показаний у пацієнтів з низьким ризиком прогресування пухлини: сT1-2a, PSA ≤ 10мг/мл, за даними біопсії – Глісон ≤ 6

(як мінімум при 10-точковій біопсії),  $\leq 2$  позитивних стовпчиків,  $\leq 50\%$  об'єму стовпчика займає пухлина.

Спостереження базується на пальцевому ректальному обстеженні, визначенні рівня PSA та повторній біопсії. Оптимальний час спостереження – щороку або один раз на 2 роки.

Приводом для виключення пацієнта із активного спостереження є ступінь прогресії, що підтверджена повторною біопсією, або відмова пацієнта.

*При локалізованому Ca простати (Nx-N0, M0):*

Пацієнти із T1в-T2в стадією із високо диференційованою пухлиною та очікуваною тривалістю життя 10-15 років, які добре інформовані.

Всі пацієнти, які готові прийняти побічні прояви активного спостереження  
Добре інформовані, асимптомні пацієнти з високим рівнем PSA, яким мало ймовірно буде проведене лікування.

*При місцево-поширеному Ca простати (T3-T4):*

Асимптомні пацієнти з високо- чи помірно диференційованою пухлиною та очікуваною короткою тривалістю життя

PSA < 50нг/мл та час подвоєння PSA > 12 місяців

*При метастатичному Ca простати (M1):*

У вибраних пацієнтів без будь-яких симптомів з можливістю ретельного спостереження

***Коментар робочої групи:*** В Україні недоцільно проводити активне спостереження у зв'язку із низькою обізнаністю пацієнтів стосовно можливого подальшого перебігу захворювання .

## 11.6. Література

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AhRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009;30(1):81—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783735>

2. Rullis I, Schaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology* 1975;6(3):295—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1172317>

3. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (hGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20—69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8(3):439—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803731>

4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106—30. <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/56/2/106>

5. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008;102(1):10—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774>

6. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330(4):242—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>
7. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995;154(6):2144—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500479>
8. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43(2Suppl.):41—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>
9. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994;44(6A):47—52.
10. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993;72(2):310—22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319164>
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969—74. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/11/969>
12. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056):906—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>
13. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000;56(3):442—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312>
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1(8642):799—803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901>
15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE; for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(19):1977—84. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/19/1977>
16. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1028—35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467883>
17. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediksdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a populationbased study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987.

- Scand J Urol Nephrol 2006;40(4):265—71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765>
18. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987;42(1):49—52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3590404>
19. Goodman CM, Busuttil A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988;62(6):576—80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3219513>
20. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992;70(1Suppl.):307—10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600492>
21. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991;67(4):1091—6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991257>
22. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992;69(2):183—7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537031>
23. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992;267(16):2191—6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1556796>
24. Lowe BA. Management of stage T1a Prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996;14(3):178—82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865481>
25. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999;70(1):49—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989421>
26. Griebeling TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996;14(3):156—64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865478>
27. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975—80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
28. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999;162(2):439—44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053>
29. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carroll K; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1871—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741>
30. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami hO,

Johansson JE, Norlen BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(11):781—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226148>

31. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578259>

32. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144—54. <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/100/16/1144>

33. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008;26(5):437—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813934>

34. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17):1248—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145045>

35. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868—78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>

36. Tornblom M, Eriksson H, Franzen S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, Hugosson J. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;108(1):122—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618626>

37. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(12):692—8. <http://www.nature.com/ncponc/journal/v4/n12/full/ncponc0966.html>

38. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167(4):1664—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912384>

39. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, Fleshner N, Bunting P, Kapusta L, Hruby G. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):615—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395227>

40. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008;101(2):165—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850361>

41. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update

of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178(6):2359—64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>

42. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001;40(5):488—94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752854>

43. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154(2 PT 1):460—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541864>

44. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995;154(6):2115—17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500471>

45. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999;161(2):524—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915440>

46. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713—19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>

47. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;153(5):1580—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714978>

48. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172(5Pt1):1865—70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>

49. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally

advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74(5):637—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827816>

50. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57(6):724—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>

51. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868—76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>

52. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knonagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-

2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol 2008;53(5):941—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>

53. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997;79(2):235—46. [No authors listed.]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>

54. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term followup. J Urol 1999;161(2):505—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915436>

55. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol 1997;158(4):1623—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187>

## **12. ЛІКУВАННЯ: РАДИКАЛЬНА ПРОСТАТЕКТОМІЯ**

### **12.1. Введення**

Хірургічним лікуванням раку передміхурової залози (РПЗ) є радикальна простатектомія (РПЕ), яка полягає у видаленні всієї передміхурової залози між уретрою і сечовим міхуром з резекцією обох сім'яних міхурців. У чоловіків з локалізованим РПЗ і очікуваною тривалістю життя 10 років і більше, метою РПЕ незалежно від оперативного доступу є повне вилікування (ерадикація) захворювання [1]. Обмежень за віком для РПЕ не існує. Пацієнту не можна відмовляти у цій операції тільки у зв'язку з віком [2]. Дійсно, збільшення числа супутніх захворювань із віком значно підвищує ризик смерті від причин, не пов'язаних з РПЗ [3, 4]. Оцінка очікуваної тривалості життя є першорядною при консультації хворих з питання про операцію.

РПЕ була вперше виконана на початку ХХ століття Young [5] з використанням промежинного доступу, тоді як Memmelaar і Millin вперше здійснили РПЕ через позадулонний доступ [6]. У 1982 р. Walsh і Donker описали анатомію заднього венозного комплексу та судинно-нервових пучків. Це призвело до значного зниження крововтрати, поліпшення утримання сечі і потенції [7].

В даний час РПЕ є єдиним методом лікування локалізованого РПЗ, який продемонстрував перевагу у виживаності в порівнянні з консервативним лікуванням пацієнтів в проспективному рандомізованому дослідженні [8]. Хірургічний професіоналізм знижує частоту ускладнень та збільшує частоту вилікування від раку [9-12]. Позадулонний доступ виконується частіше, оскільки дозволяє одночасно оцінити стан тазових лімфатичних вузлів, що є перевагою в порівнянні з промежинним доступом. Можна припустити, що при промежинній РПЕ позитивний хірургічний край зустрічається частіше, ніж при позадулонному доступі [13], однак підтвердженень цьому немає [14].

Протягом минулих 5-10 років кілька європейських центрів набули значного досвіду проведення лапароскопічної РПЕ [15-18]. Нещодавно була розроблена робот-асистована лапароскопічна РПЕ. Є підстави вважати, що лапароскопічна, робот-асистована і промежинна РПЕ призводять до меншої кількості ускладнень, ніж операція з позаду-лобкового доступу, але дані рандомізованих досліджень ще не доступні. Функціональні та короткострокові онкологічні результати лапароскопічної та робот-асистованій РПЕ вважаються порівняними з результатами оперативних втручань, виконаних відкритим доступом, в центрах, що володіють великим хірургічним досвідом, проте дані про віддалені онкологічні результати до цього часу не доступні [19].

## ***12.2. Локалізований РПЗ низького ризику: стадія T1-T2a, сума Глісона 2-6 балів і рівень ПСА < 10 нг/мл***

### ***12.2.1. Стадія РПЗ T1a-T1b***

Стадія РПЗ T1a визначається як пухлина, виявлена випадково при гістологічному дослідженні, складає 5% або менше резектованої тканини передміхурової залози (трансуретральна резекція передміхурової залози - ТУР ПЗ - або відкрита аденомектомія). При стадії T1b РПЗ уражено > 5% тканини. Нещодавнє Шведське дослідження на підставі даних реєстру у 23 288 чоловіків, з випадково виявленим РПЗ, під час ТУР ПР або відкритої аденомектомії, показало, що 10-річна специфічна смертність від РПЗ склала 26,6%. Докладної інформації про рівень простатспецифічного антигену (ПСА) або показника за шкалою Глісона надано не було. Також не наведено докладних даних про кількість випадків РПЗ стадії T1a або T1b [20].

Незважаючи на те що ризик прогресування нелікованого РПЗ стадії T1a через 5 років складає лише 5%, такий рак може прогресувати в 50% випадків через 10-13 років [21]. Таким чином, у більш молодих пацієнтів з очікуваною тривалістю життя 15 років і більше захворювання має реальний шанс прогресування. Також можна запропонувати виконання РПЕ, якщо показник за шкалою Глісона становить > 6.

Водночас, у більшості пацієнтів з пухлинами стадії T1b, прогресування захворювання очікується через 5 років і в цьому випадку часто виправдано агресивне лікування [21]. Пацієнтам з РПЗ стадії T1b пропонують виконання РПЕ, якщо очікувана тривалість їхнього життя становить 10 років і більше.

Звідси випливає, що дуже важливо розрізняти пухлини стадій T1a і T1b. Систематичні біопсії залишеної передміхурової залози можуть бути корисними для виявлення супутнього раку периферичної зони або для більш точного визначення стадії пухлини. Проведення РПЕ може бути досить ускладнене після ретельної ТУР ПЗ, якщо резидуальної тканини передміхурової залози практично не залишилось [22].

### ***12.2.2. Стадії РПЗ T1c і T2a***



Клінічно не виявлена пухлина, виявлена при біопсії, виконаної у зв'язку з підвищеним рівнем ПСА (стадія T1c), стала найбільш поширеним видом РПЗ. Диференціювати клінічно неважливий й потенційно летальний РПЗ у кожного конкретного пацієнта достатньо складно. Більшість повідомлень, звертає увагу на той факт, що пухлини стадії T1c в більшості своїй клінічно важливі і не повинні залишатися без лікування, так як до 30% пухлин клінічної стадії T1c при післяопераційному патоморфологічному дослідженні [23] представляє собою місцевопоширений процес. Частка клінічно важливих пухлин коливається між 11 і 16% [24, 25]. Збільшення числа стовпчиків, одержуваних при біопсії, може призвести до ризику виявлення більшого числа клінічно неважливих пухлин, однак, недавнє дослідження показало, що збільшення числа біоптатів до 12 не підвищує кількість виявлення неважливих пухлин [26].

Основною проблемою є виявлення тих пухлин, при яких немає необхідності у виконанні РПЕ. Дані біопсії і індекс вільного ПСА допомагають у прогнозуванні клінічно неважливих пухлин [27]. Таблиці Partin також можуть бути дуже корисними для кращого відбору пацієнтів, що вимагають хірургічного лікування, оскільки вони надають можливість оцінити ймовірність тієї чи іншої остаточної патоморфологічної стадії [28]. Інші автори пропонували враховувати інформацію, отриману при біопсії, таку як кількість або процентний показник уражених біоптатів [29]. Якщо уражений один або невелика кількість біоптатів та відсотковий показник інвазії в одному біоптаті обмежений, в такому випадку більш вірогідний шанс виявлення клінічно неважливого РПЗ, звичайно, якщо ступінь ураження за шкалою Глісона низька [30]. Може бути доцільним спостереження за деякими пацієнтами, у яких пухлини найбільш ймовірно є клінічно неважливі.

Проте в цілому РПЕ повинна бути рекомендована пацієнтам з пухлинами стадії T1c з урахуванням того факту, що у більшості цих осіб будуть виявлені клінічно неважливих пухлин. Пацієнтам зі стадією T2a та очікуваною тривалістю життя 10 років повинна бути запропонована РПЕ, хоча у 35-55% з них при відсутності лікування прогресування захворювання буде виявлено тільки через 5 років.

Якщо при РПЗ стадії T2 низького ступеня злоякісності передбачається вичікувальна тактика (ВТ), слід пам'ятати про те, що доопераційна оцінка ступеня диференціювання пухлини за допомогою тонкогілкової біопсії часто буває ненадійною [31]. Згідно емпіричного правила розширена лімфаденектомія (рЛАЕ) не є необхідною при локалізованому РПЗ з низьким ризиком, так як ризик наявності позитивних лімфатичних вузлів не перевищує 7% [32]. Обмежену дисекцію лімфатичних вузлів більше проводити не слід, тому що можна пропустити принаймні половину уражених лімфатичних вузлів.

### ***12.3. Локалізований РПЗ проміжного ризику: стадія T2b-T2c або сума за Глісоном 7 або ПСА 10-20 нг/мл***

РПЕ є одним з рекомендованих стандартних методів лікування у пацієнтів з РПЗ проміжного ризику та очікуваною тривалістю життя більше 10 років [33]. У тих випадках, коли при післяопераційному морфологічному

дослідженні пухлина обмежена капсулою, відзначений дуже хороший прогноз на одужання від захворювання [34, 35]. Тактику динамічного спостереження застосовували у деяких хворих РПЗ проміжного ризику [36], але коли пухлина пальпується або візуалізується і в той же час локалізується всередині капсули передміхурової залози, клінічне прогресування очікується в більшості спостережень. Середній час до прогресування у нелікованих хворих стадії T2 становить 6-10 років. РПЗ стадії T2b-T2c, все ще залишається локалізованим, але втягує більше половини однієї частки або обидві частки передміхурової залози, прогресує у більш ніж 70% хворих протягом 5 років. Ці дані підтверджені результатами великого рандомізованого дослідження з порівняння РПЕ і динамічного спостереження, в яке переважно були включені хворі РПЗ стадії T2, який показав істотне зниження пухлинно-специфічної смертності в групі РПЗ [8].

Повне хірургічне видалення ПЗ представляє собою відмінний варіант і якщо операція проводиться досвідченим хірургом, подальша якість життя пацієнта залишається задовільною. Низька частота виявлення пухлинного росту по лінії резекції у хірургів, які мають великий обсяг виконаних втручань, підтверджує, що досвід і ретельна увага до хірургічних деталей може знизити частоту позитивного хірургічного краю і збільшити радикалізм РПЕ [38].

Як правило, виконання розширеної тазової лімфодисекції (рЛАЕ) не показано, якщо ризик лімфогенного метастазування не перевищує 7% [32]. В усіх інших випадках рЛАЕ повинна бути виконана у зв'язку з тим, що при розширеній лімфаденектомії ризик пропустити і не видалити метастатичні лімфатичні вузли мінімальний. Обмежену дисекцію лімфатичних вузлів виконувати не слід, так як при цьому можна припустити принаймні половину уражених лімфатичних вузлів.

### ***12.3.1. Онкологічні результати РПЕ при РПЗ з низьким та проміжним ризиком***

Результати, досягнуті у ряді досліджень, що включають РПЕ, показані в табл. 12.

### ***12.4. Локалізований РПЗ високого ризику: стадія T3a, або бали за шкалою Глісона 8-10, або ПСА > 20***

Широке застосування ПСА-діагностики призвело до значної міграції стадії та ступеня диференціювання РПЗ, в даний час клінічно локалізоване захворювання діагностують у > 90% чоловіків [44]. Незважаючи на тенденцію до переважання РПЗ низького ризику, 20-35% пацієнтів з вперше діагностованим РПЗ все ще відносять до групи високого ризику на підставі рівня ПСА > 20 нг/мл або диференціювання > 8 балів за шкалою Глісона або клінічно місцевого- поширення процесу [45]. Консенсусу щодо оптимального лікування чоловіків з РПЗ високого ризику в даний час не досягнуто.

**Таблиця 12.** Онкологічні результати РПЕ при локалізованому РПЗ

Посилання	Число пацієнтів	Середній час спостереження, міс	5-річна безрецидивної виживаність,%	10-річна безрецидивної виживаність,%
Han та співавт., 2001 [39]	2404	75 *	84	74
Catalona, Smith, 1994 [40]	925	28	78	65
Hull та співавт., 2002 [41]	1000	53	-	75
Trarasso і співавт., 1994 [42]	601	34	69	47
Zincke і співавт., 1994 [43]	3170	60	70	52

\* 15 років, 66%.

#### **12.4.1. Місцево-поширений РПЗ: стадія Т3а**

Рак стадії Т3а визначається, як пухлина, яка проросла капсулу передміхурової залози. В минулому місцево-поширений РПЗ спостерігався приблизно у 40% усіх клінічно діагностованих пухлин. Ці цифри зараз нижчі, хоча вибір методу лікування захворювання на даній стадії залишається спірним. Хірургічне лікування РПЗ клінічної стадії Т3 традиційно вважалось небажаним [6], в основному за рахунок підвищення ризику виявлення позитивного хірургічного краю та метастазів у лімфатичні вузли та/або системного прогресування [47, 48].

Кілька рандомізованих досліджень, присвячених порівнянню променевої терапії в комбінації з гормональною депривацією (ГД) та ізольованої променевої терапії, показали очевидну перевагу комбінованого лікування. Однак, не проведено досліджень, що демонструють, що такий підхід перевершує результати РПЕ [49]. Інша проблема - це «контамінація» внаслідок додаткового застосування ад'ювантної променевої терапії, негайного або відстроченого гормонального лікування в більшості досліджень, що вивчають ефективність лікування РПЗ клінічної стадії Т3. В останні роки поновився інтерес до хірургічного лікування місцевопоширеного РПЗ та були опубліковані результати декількох досліджень, що включають ретроспективні серії спостережень. Хоча дані до цього часу суперечливі, все більш очевидно, що хірургічне лікування займає важливе місце в терапії місцево-поширеної форми захворювання [50-55].

Гіпердіагностика при оцінці стадії РПЗ Т3 зустрічається відносно часто (13 - 27% випадків). Такі пацієнти зі стадією рТ2 і пацієнти з негативним хірургічним краєм і стадією рТ3 мали подібні хороші показники біохімічної і клінічної безрецидивної виживаності [54, 55]. Приблизно у 33,5-66% хворих буде виявлений позитивний хірургічний край і у 7,9-49% будуть визначені метастатичні лімфатичні вузли [56]. Таким чином, 56-78% пацієнтам, які спочатку отримали хірургічне лікування, в подальшому потребують проведення променевої терапії (ад'ювантної або рятівної) або гормональної терапії [54, 55].

Тим не менше опубліковані дані про хороші показники 5 -, 10 - і 15-річної загальної виживаності (ЗВ) і пухлинно-специфічної виживаності (ПСВ) (табл. 13). Ці показники перевершують такі при самостійній променевої терапії і не відрізняються від показників виживаності при проведенні променевої терапії в комбінації з ад'ювантною гормональною терапією [49].

Актуальною залишається проблема відбору пацієнтів для РПЕ стадії Т3а, у яких відсутнє ураження лімфатичних вузлів та інвазія сім'яних міхурців. У прогнозуванні патоморфологічної стадії хвороби можуть виявитися корисними номограми, що включають рівень ПСА, клінічну стадію і суму Глісона. Крім того, дослідження лімфатичних вузлів за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) та дослідження сім'яних міхурців за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або пряма пункція лімфатичних вузлів чи сім'яних міхурців можуть допомогти у виявленні хворих, які з малою ймовірністю одержать користь від хірургічного лікування [57].

РПЕ при раку клінічної стадії Т3 вимагає досить великого хірургічного досвіду для мінімізації частоти ускладнень. Збільшення хірургічного досвіду сприяє зниженню ризику операційних ускладнень і досягненню кращих функціональних результатів після РПЕ при клінічній стадії Т3 [54, 58].

#### ***12.4.2. РПЗ високого ступеня злоякісності: сума за Глісоном 8-10 балів***

Хоча більшість низькодиференційованих пухлин поширюється за межі передміхурової залози, частота локалізованого РПЗ за сумою Глісона 8-10 балів складає 26-31%. Пацієнти з пухлинами високого ступеня злоякісності в межах передміхурової залози за даними післяопераційного патоморфологічного обстеження все-таки мають хороший прогноз при виконанні РПЕ. Більш того, у однієї третини пацієнтів з показником за шкалою Глісона  $\geq 8$  балів насправді можуть мати місце пухлини  $\leq 7$  балів за шкалою Глісона з кращим прогнозом. Рівень ПСА і відсоток позитивних біоптатів можуть допомогти у відборі хворих РПЗ з високим ступенем злоякісності, які найбільш ймовірно можуть отримати користь від виконання РПЕ [59].

#### ***12.4.3. РПЗ з рівнем ПСА > 20 нг/мл***

Yosserowitch і співавт. описали результати РПЕ, застосованої в якості монотерапії у чоловіків з ПСА > 20 нг/мл у групі з переважно клінічно локалізованими пухлинами, і виявили біохімічний рецидив у 44 і 53% через 5 і 10 років відповідно [50]. D'Amico і співавт. виявили, що у чоловіків з рівнем ПСА > 20 нг/мл є ризик біохімічного рецидиву, рівний 50% через 5 років після РПЕ [61]. Tiguert і співавт. представили дані про результати РПЕ в ідентичній групі хворих з безрецидивною виживаністю 65% через 5 років після РПЕ [62]. Пізніше Inman і співавт. описали віддалені результати РПЕ з мультимодальною ад'ювантною терапією у чоловіків з рівнем ПСА  $\geq 50$  нг/мл. Частота виживаності без прогресування через 10 років склала 83 і 74% при ПСА 50-99 і  $\geq 100$  відповідно, тоді як ПСВ склала 87%. Ці результати свідчать на користь агресивного лікування РПЕ в якості початкового кроку [63]. Як правило, рЛАЕ

слід виконувати усім хворим РПЗ групи високого ризику, тому що ризик метастатичного ураження лімфатичних вузлів становить 15-40% [32].

**Таблиця 13.** Загальна і специфічна виживаність

	Число хворих	Медіана і/або середній час спостереження	Загальна виживаність %			Специфічна виживаність %			Виживаність без хімічного прогресування %			Виживаність без хімічного прогресування %	
			5 р.	10р.	15 р.	5 р.	10 р.	15 р.	5 р.	10 р.	15 р.	5 р.	10 Р.
Yamada та співав.1994 (50)	57	Медіана 5.4 року 7,5 року	91,2-77.6	-	-	-	-	-	45,5 (ПСА 0,4)	-	-	81,4	-
Gerber та співав.1997 (51)	242	Середній п-д 39 міс. Медіана 26 міс.	-	-	-	85	57	-	-	-	-	72	32
Van den Ouden та співав. 1998 (52)	83	Медіана 52 міс.	75	60	-	85	72	-	29	59	31		
Isorna Martinez de la Riva та співав. 2004 (53)	83	Середній п-д 68,7 міс (Тільки сТ3а)	97.6	94,8	-	100	-	-	(ПСА 0,3)	59,8	-	-	-
Wakd та співав. 2005 (5)	841	Медіана 10,3 рок.	90	76	53	95	90	79	58 (ПСА 0.4)	43	38	85	73
Hsu та співав. 2007 (5)	200	Середній п-д 70,6 міс (Тільки сТ3а)	95.9	77	-	98,7	91,6	-	59,5	51,1	-	95,9	85

## **12.5. Локалізований РПЗ дуже високого ризику: стадія T3b-T4 N0 або будь-яка T, N1**

### **12.5.1. Стадія T3b-T4N0**

Хворі РПЗ з дуже високим ризиком при відсутності лікування мають високу ймовірність прогресування захворювання і смерті від раку. У лікуванні

пацієнтів з дуже високим ризиком існують дві специфічні проблеми. Існує необхідність локального контролю а також необхідність лікування мікроскопічних метастазів, які з великою вірогідністю вже мають місце, але не виявляються до прогресування захворювання. Таким чином, оптимальний підхід до лікування часто буде включати різні методи лікування. Точні комбінації, час і інтенсивність лікування продовжують активно обговорюватися. Рішення щодо вибору лікувальної тактики слід виносити після обговорення мультидисциплінарною командою (включаючи урологів, онкологів, радіологів та патоморфологів) усіх методів лікування та після розгляду пацієнтом співвідношення переваг і побічних ефектів кожного виду терапії з урахуванням його індивідуальних переваг.

За умови, що пухлина не фіксована до стінки малого тазу та немає інвазії в уретральний сфінктер, РПЕ може вважатися доцільним першим кроком у лікуванні пацієнтів з малим об'ємом пухлини.

### ***12.5.2. Будь-яка стадія T, N1***

Показання до проведення РПЕ при усіх, раніше описаних стадіях передбачає відсутність залучення лімфатичних вузлів. Захворювання з позитивними лімфатичними вузлами (N +) у більшості випадків супроводжується системним прогресуванням процесу, і в усіх пацієнтів з вираженим залученням лімфатичних вузлів в кінці кінців лікування буває неефективним. Тим не менш показано, що комбінація РПЕ і одночасного гормонального лікування дозволяє досягти 80% 10-річної ПСВ [64]. У той же час дискусійним залишається питання, чи будуть спостерігатися такі ж результати при самостійній гормональній терапії. Більшість урологів не виконують РПЕ при N+ або відмовляються від видалення передміхурової залози, якщо при терміновому дослідженні видалених лімфатичних вузлів виявляється їх пухлинне ураження. Слід також відзначити, що післяопераційне патоморфологічне дослідження після РПЕ може виявити мікроскопічне ураження лімфатичних вузлів.

Частота прогресування РПЗ після РПЕ нижча у хворих з меншим числом позитивних лімфатичних вузлів і у пацієнтів з лише мікроскопічною інвазією [65, 66].

У хворих з клінічно виявленою стадією N+ звичайно відзначається виражене метастатичне ураження лімфатичних вузлів, у зв'язку з чим їм часто проводять тільки гормональне лікування. Пацієнтам, з виявленою після РПЕ стадією pN+ можна рекомендувати ад'ювантну гормональну терапію, але завжди слід зіставляти користь від її проведення з побічними ефектами довготривалої гормонотерапії. Тому в окремих випадках спостереження з ПСА-моніторингом та гормональне лікування у разі підвищення рівня ПСА вважається прийнятним підходом.

Найбільш точний метод встановлення стадії по відношенню до залучення лімфатичних вузлів - рЛАЕ. Ця процедура включає видалення клітковини з лімфатичними вузлами з ділянки, обмеженої спереду - зовнішньою клубовою веною, латерально - бічною стінкою малого тазу, медіально - стінкою сечового

міхура, ззаду - дном малого тазу, дистально - зв'язкою Купера і проксимально - внутрішньою клубовою артерією. В останні роки підвищився інтерес до рЛАЕ, але залишаються суперечливі думки щодо її виконання, обсягу рЛАЕ, її терапевтичної ролі та ускладнень.

#### **12.5.2.1. Показання до виконання та обсяг розширеної лімфаденектомії (рЛАЕ)**

Хоча загальноприйнято, що рЛАЕ надає важливу інформацію для прогнозу (кількість залучених лімфатичних вузлів, обсяг пухлини, проростання капсули), яку неможливо отримати за допомогою інших процедур, консенсусу щодо показів до виконання рЛАЕ і необхідного обсягу процедури досі не досягнуто. При ухваленні рішення багато лікарів використовують номограми, засновані на доопераційних даних про біохімічні маркери і результати біопсії [28]. Згідно з цими номограмами пацієнти з показником ПСА < 10 нг/мл і сумою Глісона < 7 мають низький ризик метастазів у лімфатичні вузли і, таким чином, рЛАЕ може не принести їм користь. Однак більшість з цих номограм засноване на результатах виконання обмеженою ЛАЕ (затульна ямка і по ходу зовнішньої клубової вени) і, ймовірно, призводить до недооцінки частоти лімфогенного метастазування [32].

Лімфографічні дослідження показали, що відтік з передміхурової залози відбувається не тільки в лімфатичні вузли затульної ямки та по ходу зовнішньої клубової вени але і в лімфатичний колектор системи внутрішньої клубової вени та пресакральні лімфатичні вузли. При проведенні рЛАЕ видалюють усі лімфатичні вузли у цих анатомічних областях, що призводить до збільшення числа видалених лімфатичних вузлів (у середньому 20) в порівнянні з обмеженою ЛАЕ (у середньому 8-10 лімфатичних вузлів). У пацієнтів з показником ПСА < 10 нг/мл і показником за шкалою Глісона  $\geq 7$  повідомлялося про частоту метастатичного ураження лімфатичних вузлів, рівну 25% [67]. У різних дослідженнях показано, що 19-35% позитивних лімфатичних вузлів виявляють за межами кордонів обмеженої лімфодиссекції [68, 69].

#### **12.5.2.2. Терапевтична роль рЛАЕ**

Крім того що видалення тазових лімфатичних вузлів є стадіюючою процедурою, рЛАЕ може грати лікувальну роль у групі хворих з обмеженим числом лімфогенних метастазів [70-72]. Для того щоб рЛАЕ була ефективною, необхідно видалити в середньому 20 лімфатичних вузлів. У деяких спостереженнях число видалених при рЛАЕ лімфатичних вузлів достовірно корелювало з часом до прогресування процесу [74]. В даний час, метастази в лімфатичних вузлах вважаються системним проявом РПЗ, що погіршує прогноз захворювання, у зв'язку з чим рекомендується призначення системної терапії.

#### **12.5.2.3. Ускладнення**

рЛАЕ є хірургічною процедурою, що сприяє збільшенню ускладнень лікування РПЗ. При порівнянні обмеженої та розширеної лімфаденектомії деякими авторами описано трикратне збільшення частоти ускладнень [75]. Ускладнення включали: лімфоцеле, лімфостаз, тромбоз глибоких вен та

тромбоемболії легеневої артерії. Проте інші автори повідомляли про більш прийнятну частоту ускладнень [76, 77].

#### **12.5.2.4. Коротка характеристика рЛАЕ**

- рЛАЕ може відіграти важливу роль в лікуванні РПЗ для певної підгрупи пацієнтів.
- Кількість видалених лімфатичних вузлів корелює з часом до прогресування.
- Супутні ускладнення слід зіставляти з терапевтичним ефектом, і рішення слід приймати на підставі аналізу кожного конкретного випадку.

#### **12.6. Коротка характеристика РПЕ при локалізованому РПЗ високого ризику**

- РПЕ є доцільним варіантом лікування у відібраних пацієнтів з РПЗ стадії Т3а, 8-10 балами за шкалою Глісона або ПСА > 20 нг/мл.
- При виконанні РПЕ повинна бути проведена розширена тазова лімфаденектомія, так як залучення лімфатичних вузлів зустрічається часто.
- Пацієнти повинні бути проінформовані про ймовірність мультимодального лікування. У разі несприятливих прогностичних факторів (позитивний хірургічний край, екстракапсулярне поширення, інвазія в сім'яні міхурці) може бути доцільним проведення ад'ювантної променевої терапії після відновлення хворого.

Нещодавно Thompson і співавт. повідомили про результати дослідження, що включає 431 чоловіка з РПЗ Т3N0M0, які перенесли РПЕ. Пацієнти були рандомізовані на ад'ювантну променеву терапію в дозі 60-64 Гр або спостереження. Безметастатична виживаність і ПВ були значно кращі при проведенні променевої терапії [78]. У разі наявності позитивних лімфатичних вузлів при заключному патоморфологічному дослідженні може розглядатися питання про проведення ад'ювантної антиандрогенної терапії. Messing і співавт. вивчили роль негайного антиандрогенного лікування, в порівнянні з тактикою спостереження у пацієнтів з позитивними лімфатичними вузлами, виявленими при первинній операції. При медіані спостереження 11,9 року у хворих, які отримували негайну антиандрогенну терапію, відзначалося істотне збільшення ПВ в порівнянні з пацієнтами, за якими проводилося спостереження [79].

#### **12.7. Неoad'ювантна гормональна терапія і РПЕ**

В цілому неoad'ювантна, або першопочаткова, терапія визначається, як терапія, проведена перед радикальним місцевим лікуванням (наприклад, операція або променева терапія). Оскільки РПЗ є андрогензалежною пухлиною, неoad'ювантна гормональна терапія (НГТ) вважається привабливою концепцією. Спроби зменшити розмір передміхурової залози перед РПЕ були вперше описані Vallett ще у 1944 р. [80].



У недавньому Кокранівському огляді і метааналізі була вивчена роль неoad'ювантної і ад'ювантної гормональної терапії в комбінації з РПЕ [81]. У хворих, включених в аналіз, переважно спостерігався локалізований РПЗ стадій T1 і T2 низького і проміжного ступеня злоякісності; у більшості пацієнтів сума Глісона була < 7 балів, а рівень ПСА < 20 нг/мл. У Кокранівському, огляді були зроблені наступні спостереження.

- НГТ з подальшою РПЕ не призводить до збільшення ПВ в порівнянні з РПЕ без попередньої гормонотерапії (відносний ризик - ОР - 1,11, 95% довірчий інтервал - ДІ - 0,67-1,85).

- НГТ з подальшою РПЕ не призводить до збільшення безрецидивної виживаності в порівнянні з РПЕ без попередньої гормонотерапії (відносний ризик - ПР - 1,24; 95% ДІ 0,97-1,57).

- НГТ перед РПЕ істотно покращує післяопераційні патоморфологічні показники, такі як частота локалізованих пухлин, патоморфологічне «зниження стадії», позитивний хірургічний край та частота залучення лімфатичних вузлів.

- Ад'ювантна гормональна терапія після РПЕ: об'єднані дані за 5-річної ПВ показали ПР 1,5 і 95% ДІ 0,79-2,84. Ці показники не є статистично значущими, хоча відмічена тенденція, яка свідчить на користь ад'ювантної гормональної терапії. Через 10 років також не відзначалося переваг у виживаності.

- Ад'ювантна гормональна терапія після РПЕ: об'єднані дані безрецидивної виживаності продемонстрували ПР 3,73 і 95% ДІ 2,3-6,03. Таким чином, відмічено виражену статистично достовірну ( $p < 0,00001$ ) перевагу ад'ювантної гормональної терапії.

- Заслугує на увагу те, що дослідження, проведене Групою з вивчення раку передміхурової залози ранніх стадій (EPC), не було включено до Кокранівського огляду. Третє оновлення даних з цього великого рандомізованого дослідження із застосування бікалутаміду в дозі 150 мг один раз на день на додаток до стандартної терапії при локалізованому або місцевопоширеному РПЗ було опубліковано в листопаді 2005 р. [82]. Медіана подальшого спостереження становила 7,2 року. У групі РПЕ відзначалося істотне поліпшення виживаності без прогресування (ВБП).

- Це покращення було статистично значимим лише у групі місцевопоширеного РПЗ (ЗР 0,75; 95% ДІ 0,61-0,91). У групі РПЕ значущого поліпшення ПВ не відзначалося ні в групі з локалізованим, ні в групі з місцевопоширеним РПЗ. У групі з вичікувальною тактикою (ВТ) спостерігалася тенденція до поліпшення загальної виживаності у групі динамічного спостереження у хворих з локалізованою формою захворювання (ПР 1,16; 95% ДІ 0,99-1,37).

#### **12.7.1. Коротка характеристика неoad'ювантного і ад'ювантного гормонального лікування і РПЕ**

- неoad'ювантна гормональна терапія перед РПЕ не призводить до

збільшення ПВ.

- НГТ перед РПЕ не призводить до збільшення безрецидивної виживаності.
- НГТ перед РПЕ істотно покращує патоморфологічні показники, такі як частота локалізованих пухлин, патоморфологічне «зниження стадії», позитивний хірургічний край і частота залучення лімфатичних вузлів.
- Ад'ювантна гормональна терапія після РПЕ не має переваг у виживаності протягом 10 років.
- Ад'ювантна гормональна терапія після РПЕ: розрахункові показники загального ефекту були набагато більш статистично важливими ( $p < 0,00001$ ) і свідчили на користь групи, що одержувала гормональну терапію.

### **12.8. Ускладнення і функціональні результати**

Післяопераційні ускладнення РПЕ перераховані в табл. 14. Смертність складає 0-1,5% [75], сечові нориці спостерігаються у 1,2-4% пацієнтів [83]; нетримання сечі, що зберігається більше року - у 7,7% [84]. У чоловіків, що піддаються РПЕ, частота післяопераційних і пізніх ускладнень, пов'язаних з нетриманням сечі, значно знижувалася, якщо процедура проводилася в стаціонарі з великим обсягом втручань або хірургом, який виконує велику кількість таких операцій [85-87]. Еректильна дисфункція розвивалася майже у всіх пацієнтів, але на ранніх стадіях захворювання може бути застосована нервозберегаюча техніка [88]. Хворі, яким виконуються нервозберегаючі операції, можуть мати більший ризик розвитку місцевого рецидиву захворювання, і їх слід відбирати дуже ретельно.

**Таблиця 14. Ускладнення РПЕ**

Ускладнення	Частка, %
Інтраопераційна смертність	0,0-2,1
Масивна кровотеча	1,0-11,5
Поранення прямої кишки	0,0-5,4
Тромбоз глибоких вен	0,0-8,3
Емболія легеневої артерії	0,8-7,7
Лімфоцеле	1,0-3,0
Сечовий свищ	0,3-15,4
Легке нетримання сечі	4,0-50,0
Виражене нетримання сечі	0,0-15,4
Імпотенція	29,0-100,0
Стриктурна шийки сечового міхура	0,5-14,6
Стриктурна сечоводів	0,0-0,7
Стриктурна уретри	2,0-9,0

### 12.9. Коротка характеристика свідчень до проведення нервозберігаючої операції \*

Посилання	Sofer [89]	Walsh [90]	Alsikafi [91]	Graefen [92]	Bianco [93]
Передопераційні критерії відбору					
Стадія > T2	+	+	+	+	+
ПСА > 10	+				
Сума балів за шкалою Глісона 7			+		
Сума балів за шкалою Глісона 8-10	+			+	
Таблиці Partin		+			+
Пухлина більше 50% об'єму			+		
Пухлина з периневральною інвазією		+/-	+		
Інтраопераційні критерії відбору					
Утворення яке пальпується			+		
Позитивна біопсія				+	
Зміни тазової фасції		+			+
Відношення до судинно-нервового пучка		+			+
Позитивний хірургічний край,%	24	5	11	15,9	5

\* Клінічні критерії, які використовуються авторами, як свідчення до відмови від нервозберігаючої техніки оперативного втручання

Нервозберігаюча РПЕ може без побоювань виконуватися у більшості чоловіків, що підлягають РПЕ [94, 95]. За останнє десятиліття стало очевидним значне зрушення у бік виявлення менш поширених пухлин. Ще більш важливим є те, що вік чоловіків на момент постановки діагнозу став молодшим, і вони більшою мірою зацікавлені у збереженні сексуальної функції. Тим не менше безсумнівні протипоказання до виконання нервозберігаючої РПЕ є у хворих з високим ризиком екстракапсулярної інвазії (будь-яка Ст3, сТ2с), з сумою Глісона > 7 за даними біопсії або більш ніж одним біопсійним стовпчиком з сумою Глісона > 6 на іпсилатеральній стороні. У прийнятті рішення можуть допомогти таблиці Partin [28].

За будь-яких сумнівів щодо можливості залишення резидуальної пухлини хірург повинен видалити судинно-нервовий пучок. З іншого боку, при прийнятті такого рішення може допомогти термінове інтраопераційне гістологічне дослідження. Перед хірургічним втручанням пацієнта слід проінформувати про ризик, пов'язаний з нервозберігаючою операцією, можливості хірурга та ймовірності того, що для забезпечення адекватного контролю раку нервові пучки можуть бути резектовані, незважаючи на будь-який доопераційний оптимізм на користь можливості їх збереження. Раннє призначення інтракавернозної ін'єкційної терапії може стимулювати

відновлення потенції [96, 97], а для підтвердження значущості трансплантації литкового нерва потрібне проведення подальших багатоцентрових досліджень [98]. Нарешті, залишається суперечливим питання про раннє використання інгібіторів фосфодіестерази 5 для прискорення відновлення еректильної функції. Недавнє дослідження показало відсутність позитивного ефекту щоденного раннього застосування Варденафілу в порівнянні з застосуванням Варденафілу «на вимогу» в післяопераційному періоді [99].

### **12.10. Заключення та рекомендації для РПЕ**

Показанням до її проведення є:

- Пацієнти з локалізованим раком простати низького і проміжного ризику (стадія T1a-T2b, сума балів по Глісону 2-7, ПСА  $\leq$  20 нг/мл) та очікуваною тривалістю життя  $>$  10 років.
- Можливими показаннями є пацієнти із клінічною стадією T1a і очікуваною тривалістю життя  $>$  15 років або сумою балів по Глісону 7;
- Відібрані пацієнти з локалізованою формою РПЗ малого об'єму простати та високого ризику (сT3a, або сума балів по Глісону 8-10, або ПСА  $>$  20 нг/мл);
- Ретельно відібрані пацієнти з локалізованою формою РПЗ високого ризику (сT3b-T4 N0 або будь-яка T N1) в контексті мультимодального лікування.

#### **Рекомендації:**

- короткий (3 місяці) чи тривалий (9 місяців) курс неоад'ювантної терапії аналогами гонадотропін-рилізінг гормонів не рекомендується при лікуванні РПЗ в T1–T2 стадії;
- нервозберігаючу операцію можливо проводити пацієнтам з нормальною статевою функцією до операції з низьким ризиком екстракапсулярної інвазії (T1c, сума балів по Глісону  $<$  7 і ПСА  $<$  10 нг/мл, або на основі таблиць/номограм Партіна);
- одностороння нервозберігаюча операція є можливим варіантом лікування РПЗ в T2a-T3a стадії.

*Коментар робочої групи: В Україні слід більше проводити радикальних оперативних втручань на простаті, що призведе до підвищення показника загальної виживаності хворих.*

### **12.10. Література**

1. Huland H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2). In: Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT (eds). Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer, 1997, Scientific Communication International, Jersey, Channel Islands, pp. 227—57.

2. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994;151(5):1326—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158780>
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975—80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
4. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004;171(4):1513—19. <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;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;128(3):492—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7120554>
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144—54. <http://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;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;166(5):1729—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586211>
11. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43(2):113—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>
12. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61(5):982—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020>
13. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toublanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998;160(4):1383—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751359>

14. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995;153(5):1565—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536268>
15. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies - experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006;50(6):1278—82; discussion 1283—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846677>
16. Goeman L, Salomon L, De La Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Abbou CC. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to prospective evaluation of 550 patients. *World J Urol* 2006;24(3):281—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508788>
17. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbe J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy- the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006;49(1):113—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337330>
18. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005;174(3):908—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093985>
19. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* 2009; 25 Jan. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977>
20. Andren O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009;100(1):170—3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088721>
21. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140(6):1340—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193495>
22. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(5):456—62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426296>
23. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997;157(1):244—50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>
24. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumours. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):687—93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505977>
25. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumours found on transurethral

resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1721—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523719>

26. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171(3):1089—92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767277>

27. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2): 2407—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817393>

28. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>

29. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55(4):572—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736506>

30. 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;24(4):477—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757394>

31. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumour grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumour. *Cancer* 1990;66(9):1927—32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699655>

32. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788—93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>

33. 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.

34. 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>

35. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395—406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126237>

36. 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>

37. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36(6):493—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247914>
38. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2292—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399>
39. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555—65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
40. Catalona WJ, Smith DJ. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152 (5 Pt 2):1837—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523731>
41. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
42. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
43. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5Pt2):1850—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523733>
44. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun;69(6):1095—101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>
45. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR; CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):S21—S25; discussion S26—27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610406>
46. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3—12.
47. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17(4):853—66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219582>
48. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187—94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>



49. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>

50. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, Chen SC, Groshen S, Skinner DG. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994;17(4):277—85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048388>

51. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>

52. 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;160(4):1392—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751362>

53. Isorna Martinez de la Riva S, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. [Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up]. *Arch Esp Urol* 2004;57(7):679—92. [article in Spanish] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>

54. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>

55. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121—8; discussion 128—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>

56. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(2):388—96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901622>

57. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;151(5):1310—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158777>

58. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>

59. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and highgrade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(2):253—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949893>

60. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493—9;discussion 499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152>

61. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):168—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>

62. 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.

63. Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Kwon ED, Blute ML, Karnes RJ, Leibovich BC.

Longterm outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level > or = 50 ng/mL. *Cancer* 2008;113(7):1544—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680171>

64. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161(4):1223—7; discussion 1277—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874>

65. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. 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* 2008. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>

66. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(2):344—52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>

67. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA<10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50(2):272—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632187>

68. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>

69. 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;169(3):849—54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>

70. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591—7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>

71. Aus G, Nordenskjold K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer - a prospective study based on data from a Swedish population- based cohort. *Eur Urol* 2003;43(6):627—31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>

72. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstrahl EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91(1):66—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>

73. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156(6):1969—71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911367>

74. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514—8;discussion 518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>

75. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>

76. Heidenreich A et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) - an update on > 300 cases. *J Urol* 2004;171:a312.

77. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(7):336—42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>

78. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>

79. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>

80. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19—20.

81. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced

prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>

82. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247—54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>

83. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;43(2 Suppl.):47—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116133>

84. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1817—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523727>

85. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346(15):1138—44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>

86. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(19):1582—92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018094>

87. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M, EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001;37(7):884—91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313177>

88. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5Pt2):1831—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>

89. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 2003;169(1):153—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478125>

90. 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;177(4):1303—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382719>

91. Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998;159(4):1281—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507853>

92. 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>

93. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). *Urology* 2005; 66(5 Suppl.):83—94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>

94. 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>
95. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):535—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590812>
96. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997;158(4):1408—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
97. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006;18(5):446—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482200>
98. Secin FP, Koppie TM, Scardino PT, Eastham JA, Patel M, Bianco FJ, Tal R, Mulhall J, Disa JJ, Cordeiro PG, Rabbani F. Bilateral cavernous nerve interposition grafting during radical retropubic prostatectomy: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 2007;177(2):664—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222654>
99. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):924—31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>

## 13. ЛІКУВАННЯ: ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

### 13.1. Введення

До теперішнього часу не проведено рандомізованих досліджень, присвячених порівнянню РПЕ з дистанційною променевою терапією (ДПТ) або брахітерапією при локалізованому РПЗ, але згідно консенсусу, прийнятому в Національному інституті раку (НИ) в 1988 р., висунуто припущення: ДПТ забезпечує виживаність, порівнянню з такою після РПЕ; крім того, якість життя після ДПТ щонайменше не гірше, ніж після РПЕ [1].

Тривимірна конформна променева терапія (3D-КПТ) є золотим стандартом на початку третього тисячоліття, променева терапія з модуляцією інтенсивності - оптимізована форма 3D-КПТ - поступово зміцнює свої позиції у високотехнологічних центрах.

На додаток до ДПТ продовжує рости інтерес до проміжних низько- та високодозової брахітерапії. Кілька рандомізованих досліджень III фази, проведених різними науковими спільнотами променевих терапевтів, таких як RTOG і EORTC, сформулювали показання для комбінованого використання ДПТ і гормональної депривації (ГД).

Якою б не була методика, вибір методу лікування після оцінки поширеності пухлинного процесу має ґрунтуватися на багатогранному підході, який повинен враховувати:

- класифікацію за системою TNM 2002 р.;
- суму балів за шкалою Глісона, визначених на підставі біопсії з достатньою кількістю біпсійних стовпчиків (не менше 12);
- вихідний рівень сироваткового ПСА;
- вік хворого;
- його супутні захворювання, очікувану тривалість та якість життя;
- групи ризику за класифікацією d'Amico.

Згода пацієнта є основним фактором у виборі методу лікування і повинна ґрунтуватися на наданні повної інформації про діагноз, терапевтичні та побічні ефекти. Додаткова інформація про різні аспекти застосування променевої терапії РПЗ доступна в нещодавно виданому огляді [3].

### 13.2. Технічні аспекти: тривимірна конформна променева терапія і променева терапія з модуляцією інтенсивності

Анатомічні дані, отримані при скануванні хворого в положенні, яке використовується для проведення опромінення, переносяться в систему тривимірного планування, де можна візуалізувати клінічний обсяг опромінення і межі полів опромінення. Під час опромінення мультипелюстковий коліматор автоматично а у випадку використання IMRT безперервно, адаптується до контурів опромінюваного поля. Контроль опромінення в реальному часі відбувається на підставі порівняння знімків, виконаних під час опромінення, та заздалегідь змодельованих полів. При виникненні відхилень, що перевищують 5 мм, проводиться їх корекція. 3D-КПТ покращує результати лікування завдяки збільшенню дози без ризику виникнення ускладнень.

Також можливе використання IMRT на лінійному прискорювачі, устаткованому найновішим мультипелюстковим коліматором і відповідним програмним забезпеченням. Рух пелюсток під час опромінення дозволяє використовувати більш складний розподіл дози, допускаючи увігнуту криву ізодози, що є особливо важливим для зниження променевого навантаження на пряму кишку.

Якою б не була техніка та її точність, головну відіграє злагоджена робота мультидисциплінарної команди променевої терапії, фізиків, дозиметристів, рентгенологів, радіологів та програмістів.

### **13.3. Локалізований РПЗ T1-2cN0M0**

#### **13.3.1. T1a-T2aN0M0, бали за шкалою Глісона $\leq 6$ і ПСА $<10$ нг/мл (група низького ризику)**

Ретроспективні нерандомізовані дослідження показали, що безрецидивна виживаність значно вище при СВД  $\geq 72$  Гр в порівнянні з СВД  $< 72$  Гр ( $P = 0,04$ ) [4].

Підставою для ескалації дози випромінювання послужили результати двох рандомізованих досліджень, у які включали хворих з клінічними стадіями T1-3N0M0:

- Дослідження M.D. Anderson, присвячене порівнянню ефективності ДПТ в дозах СВД 78 і 70 Гр і включало 305 хворих T1-3 з вихідним рівнем ПСА  $> 10$  нг/мл, при медіані періоду спостереження 8,7 року показало значне зниження частоти розвитку біохімічних та/або клінічних рецидивів у пацієнтів групи низького ризику ( $p = 0,04$ ) [5].

- У дослідження PROG 95-09 було включено 393 хворих РПЗ стадії T1b-T2b, в 75% випадків сума Глісона не перевищувала 6 балів, а рівень ПСА не перевищував 15 нг/мл. Хворі були рандомізовані для опромінення передміхурової залози з використанням конформного протонного опромінення СВД 19,8 Гр (1-а група) або 28,8 Гр (2-а група) з наступним опроміненням порожнини малого тазу СВД 50,4 Гр. Медіана тривалості спостереження за хворими становила 5,5 року. У дослідженні продемонстровано значне збільшення 5-річної безрецидивної (за даними моніторингу ПСА) виживаності в групі хворих низького ризику, що отримали високу СВД (79,2 Гр) в порівнянні з традиційною СВД (70,2 Гр) [6].

У повсякденній практиці мінімальна рекомендована СВД складає 74 Гр.

#### **13.3.2. T2b або ПСА 10-20 нг/мл або бали за шкалою Глісона 7 (Група проміжного ризику)**

Велика кількість нерандомізованих досліджень показали, що збільшення СВД до 76-81 Гр призводить до значного збільшення показників 5-річної виживаності без біохімічного рецидиву у хворих з T1c-T3 [4, 7, 8].

За даними Голандського рандомізованого дослідження III фази, у якому проведено порівняння ефективності ДПТ СВД 68 і 78 Гр, продемонстровано збільшення показника 5-річної виживаності без клінічного або біохімічного рецидивів у хворих групи проміжного ризику [9].

У дослідженні III фази Французької федерації ракових центрів порівняли результати ДПТ СВД 70 і 80 Гр у хворих з ризиком ураження регіональних лімфатичних вузлів < 10% (за Partin) або pN0 без застосування ад'ювантної гормональної терапії. Медіана періоду спостереження склала 59 міс. Показано, що більш висока СВД забезпечує велику 5-річну виживаність у хворих групи проміжного ризику, особливо при ПСА > 15 нг/мл [10].

У випадках, коли пацієнт відмовляється від короткотривалого гормонального лікування, СВД ДПТ може бути збільшена до 78-80 Гр.

### ***13.3.3. T2c або бали за шкалою Глісона > 7 або ПСА > 20 (група високого ризику)***

Як показано у ряді рандомізованих досліджень III фази, збільшення СВД ДПТ обов'язкове, так як це поліпшує показники 5-річної виживаності без біохімічного рецидиву.

- Голандське дослідження, яке порівнює СВД 68 і 78 Гр, демонструє 10% збільшення 5-річної виживаності без клінічного або біохімічного рецидивів ( $p = 0,02$ ) [9].

- У дослідженні MRC показано 11% збільшення 5-річної виживаності без біохімічного рецидиву при проведенні ДПТ в дозі 74 Гр, у порівнянні з СВД Гр (після неoad'ювантної ГТ) [12].

- У протоколі PROG 95-09 відмічені істотні відмінності в показниках 5-річної виживаності без біохімічного рецидиву у групі хворих високого ризику на користь пацієнтів, які отримали вищу СВД (79,2 Гр) в порівнянні зі стандартною СВД (70,2 Гр) [9].

- Дослідження M.D. Anderson продемонструвало істотне зниження ймовірності біохімічного або клінічного рецидиву у хворих з високим ризиком ( $p = 0,004$ ) [5].

- Дослідження EORTC 22991 в порівнянні 3D-конформного опромінення (+/- променева терапія з модуляцією інтенсивності), що проводиться в дозах 70, 74 і 78 Гр  $\pm$  6-місячна неoad'ювантна і супутня гормонотерапія, що включало 800 хворих, закрито у квітні 2008 р., та його результати очікуються.

У щоденній практиці, ґрунтуючись на результатах рандомізованого дослідження III фази, рекомендується ДПТ в комбінації з короткочасним застосуванням гормональної терапії. У цьому дослідженні, що включало 206 хворих з рівнем ПСА 10-40 нг/мл, сумою балів за Глісон щонайменше 7 (у діапазоні 5-10) або рентгенологічними ознаками виходу пухлинного процесу за межі капсули передміхурової залози, порівнювали 3D-КПТ, у комбінації з андрогенною депривацією та без 6-місячного курсу гормональної терапії. Після того, як медіана періоду спостереження досягла 7,6 року, у групі хворих з середнім або високим ризиком без помірної або тяжкої супутньої патології, рандомізованих для отримання 3D-КПТ плюс гормональна терапія, відзначено 13 % збільшення показника загальної виживаності ( $p = 0,001$ ) [11].



### ***13.3.4. Профілактичне опромінення тазових лімфатичних вузлів при локалізованому РПЗ високого ризику***

Ураження тазових лімфатичних вузлів є поганою прогностичною ознакою і вимагає системної терапії, так як однієї ДПТ недостатньо [14]. Спроби профілактичного опромінення всього тазу залишені з тих пір, як у ряді рандомізованих досліджень (такі протоколи, як дослідження RTOG, що включали 484 пацієнти з T1b-T2 [15], Стенфордському дослідженню з 91 включеним хворим [16] і дослідженню GETUG-01, засноване на лікуванні 444 хворих T1b-T3N0pNxM0 [17], не вдалося виявити переваг профілактичного опромінення тазових лімфатичних вузлів у випадках високого ризику (46-50 Гр). Для кращого відбору хворих, яким необхідно опромінення тазових лімфатичних вузлів на додаток до таблиць Partin [18] та/або формули Roach [19], особливо молодим пацієнтам, може знадобитися тазова лімфаденектомія, результати якої дозволять онкологам визначити планований обсяг опромінення і тривалість гормональної терапії. А саме: порожнину тазу не опромінюють хворим з pN0, але хворим з pN1 показано опромінення усєї порожнини тазу з тривалою гормональної терапією.

## ***13.4. Інноваційні технології***

### ***13.4.1. Променева терапія з модуляцією інтенсивності***

Променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMRT) дозволяє променевим терапевтам збільшити дозу опромінення до 86 Гр рівномірно на весь клінічний об'єм опромінення, враховуючи розподіл дози в навколишніх тканинах. Для підвищення СВД до 80 Гр в режимі традиційного фракціонування по 2 Гр або гіпофракціонування, інтерес до якого знову зріс. IMRT є єдиним методом безпечного опромінення, але обидві методики повинні застосовуватися лише в рамках ретельно розроблених клінічних досліджень.

MSKCC має найбільший досвід застосування даної технології, нещодавно оновлено інформацію про результати лікування та токсичності у двох групах хворих. У першій групі 561 хворий з локалізованим РПЗ був підданий ДПТ СВД 81 Гр. Показники 8-річної виживаності без біохімічного рецидиву для хворих зі сприятливим, проміжним і несприятливим прогнозом становили 85, 76 та 72% відповідно [20]. У другій групі 478 хворих локалізованим РПЗ провели ДПТ СВД 86,4 Гр. Показники 5-річної виживаності без біохімічного рецидиву склали 98, 85 і 70% для груп низького, проміжного та високого ризику відповідно [21]. В даний час відсутні опубліковані результати рандомізованих досліджень, присвячених порівнянню IMRT і 3D-КЛІТ при ескалації дози. Проте в даний час триває кілька подібних протоколів (UK NCRI, MD Anderson, Fox Chase, and Ottawa Health Research Institute), один з них (Ottawa) вивчає спіральну томотерапію (див. нижче) а два з інших (NCRI and MD Anderson) присвячені вивченню ДПТ в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози.

При підвищенні дози IMRT зміщення органу залишається критичною проблемою, вкрай важливою для забезпечення ефективності та зниження токсичності лікування. Методи, що розробляються, комбінують IMRT з

методами візуального контролю (image-guided radiotherapy - IGRT), при яких рух органу може бути зареєстровано та зкориговано в режимі реального часу, хоча ще не ясно, як оптимально цього домогтися [22].

Другою методикою, що розвивається, (МІПТ) є томотерапія, що використовує лінійний прискорювач, встановлений на кільцеву установку, через який, за аналогією з комп'ютерним томографом (КТ), проїжджає пацієнт. Попередні результати підтверджують можливість застосування цього методу для лікування РПЗ [23].

#### ***13.4.2. Протонна та променева терапія з використанням карбонових іонів***

У теорії променева терапія з використанням протонів є перспективним напрямком, оскільки протони максимально віддають всю свою енергію не на поверхні, а в глибині тканин, коли швидкість елементарних частинок сповільнюється (пік Брега), на відміну від фотонів, опромінення якими супроводжується пошкодженням тканин на всьому шляху їх проходження. Таким чином, застосування протонів дозволяє зменшити супутнє пошкодження нормальних тканин при можливості підвести максимальну дозу радіації до пухлини.

Тим не менше, використання на практиці даного методу терапії є проблематичним, оскільки протонне випромінювання виявилось надзвичайно чутливим до анатомічних особливостей тканин, що піддаються опроміненню. Так, наприклад, інтенсивність та глибина проникнення протонів і відповідно доза опромінення, підведеного до передміхурової залози, істотно залежать від ступеня наповнення сечового міхура та прямої кишки. Тому опромінення хворих РПЗ протонним пучком, зазвичай, проводять з бокових полів. Також існує ймовірність того, що опромінення з використанням протонів і карбонових іонів є більш перспективним у порівнянні з застосуванням фотонів, оскільки дані елементарні частинки несуть велику енергію і більшою мірою пошкоджують ДНК клітин.

В даний час існує лише одне рандомізоване дослідження з порівняння ефективності променевої терапії, з використанням пучків протонів і конформно ДПТ [6]. Проте результати проведеного дослідження не можна використовувати для порівняння перерахованих вище методів променевої терапії, оскільки в даному дослідженні опромінення протонами використовувалося з метою теоретичної ескалації дози радіації, підведеної до передміхурової залози. Для порівняння результатів протонної та фотонної променевої терапії необхідна оцінка результатів великого рандомізованого дослідження, проведення якого вже заплановано RTOG.

Проведені два дослідження, з оцінки ефективності протонної променевої терапії і ДПТ, з використанням МРТ-розмітки, які представили суперечливі результати. За результатами одного дослідження, дані методи є рівно ефективними, оцінюючи можливості протекції прямої кишки, у той час як ДПТ з МРТ-розміткою дозволяє більш ефективно запобігти променевому ушкодженню сечового міхура [24]. Інше дослідження показало явні переваги

використання протонів [25]. Таким чином, необхідне проведення масштабних досліджень, в очікуванні результатів, які б підтвердили, що протонну терапію слід вважати перспективним, але експериментальним альтернативним методом променевої терапії. Теоретично також є підстави вважати, що застосування протонної променевої терапії може сприяти зниженню ризику розвитку вторинних, тобто індукованих радіацією, пухлин сечового міхура та прямої кишки. Проте результати досліджень, проведених у даному напрямку, відсутні.

Використання карбонових іонів має ті ж теоретичні переваги, що і протонна променева терапія. Проведено дослідження II фази, що включало 175 хворих РПЗ стадії T1-3N0-1M0, які отримували променеву терапію з використанням карбонових іонів в еквівалентній дозі 66 Гр за 20 фракцій протягом 5 тижнів. Результати аналізу показали, що терапія добре переноситься хворими - в жодного хворого не відзначено III-IV ступеня гастроінтестинальної і уrogenітальної токсичності за шкалою RTOG, показники 4-річної біохімічної безрецидивної виживаності склали 88% [25]. В даний час, так само як і щодо протонної терапії, існує недостатня кількість великих досліджень, що вивчали ефективність опромінення з використанням карбонових іонів в порівнянні з ДПТ.

### ***13.5. Промежинна брахітерапія***

Промежинна брахітерапія є безпечним і ефективним методом лікування РПЗ, що вимагає не більше двох днів госпіталізації. Виконання брахітерапії можливо при наступних показниках пухлинного процесу:

- клінічна стадія T1b-T2aN0M0;
- сума балів за шкалою Глісона  $\leq 6$  (оцінка повинна бути проведена на достатній кількості біоптатів);
- первинний рівень ПСА  $\leq 10$  нг/мл;
- $\leq 50\%$  позитивних біоптатів;
- обсяг ПЗ  $< 50$  см<sup>3</sup>;
- задовільні результати якості життя відносно сечовипускання за опитувальником IPSS [27].

Хворі з низьким ризиком прогресії РПЗ є найбільш придатними кандидатами для виконання низькодозової брахітерапії (LDR). Керівництво з технічних аспектів брахітерапії нещодавно опубліковано, рекомендовано суворо дотримуватися вище згаданих положень [28].

У 1983 р. Holm і співавт. описали методику черезпромежинної брахітерапії під контролем трансректального УЗД, при якій хворий розташовувався на спині в гінекологічній позиції [29]. Імплантацію джерел виконують під спінальною анестезією. Участь в імплантації при виконанні брахітерапії приймають: хірург - для визначення розмірів і меж передміхурової залози та введення імплантатів, фізик-дозиметрист - під час процедури проводить дозиметрію в режимі реального часу, променевий терапевт - виконує зарядку джерел. Ультразвуковий ректальний датчик вводять в пряму кишку і фіксують у цьому положенні.

Проведено нерандомізовані порівняльні дослідження брахітерапії та інших методів радикального лікування. Результати досліджень представлені різними інститутами, час спостереження коливався від 30 до 120 міс [30]. 5 - і 10-річна безрецидивна виживаність становила 71-93% і 65-85% відповідно [31-38].

У даних дослідженнях визначали достовірну кореляційну залежність між дозою опромінення та відсотком рецидивів [39]. Безрецидивна виживаність (рівень ПСА < 1,0 нг/мл) у групі хворих, що одержали дозу опромінення D90 > 140 Гр, була вірогідно вище, ніж у групі хворих з дозою опромінення < 140 Гр: 92 і 68% відповідно, час спостереження склав 4 роки. Дані відмінності не були результатом проведення неoad'ювантної і ад'ювантної гормональної терапії [30].

У деяких хворих після брахітерапії мали місце значні порушення функції сечовипускання, у тому числі його затримка (1,5-22%). Трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУР ПЗ) була виконана 8,7% хворих, нетримання сечі відзначено у 0-19%. У невеликому рандомізованому дослідженні показано, що профілактичне застосування тамсулозину не призводить до зниження ризику розвитку гострої затримки сечовипускання, але, можливо, знижує кількість ускладнень, пов'язаних з порушенням функції сечовипускання [40]. Для уточнення отриманих даних необхідно подальше проведення досліджень на більшій кількості хворих. До 20% хворих, що перенесли брахітерапію, можуть мати стійкі порушення сечовипускання, ступінь вираженості багато в чому залежить від їх наявності до проведення лікування. Передуюча брахітерапії ТУР ПЗ, виконана з приводу ДГПЗ, збільшує ризик розвитку нетримання сечі і порушення сечовипускання після проведеного лікування.

Променеві проктити II і III ступеня після виконання брахітерапії мають місце у 5 - 21% хворих. Еректильна дисфункція розвивається у 40% хворих в період від 3 до 5 років після лікування. У недавньому ретроспективному дослідженні, що включало 5621 хворих, яким виконана LDR-брахітерапія [41], ускладнення, пов'язані з порушенням сечовипускання, кишкова і еректильна дисфункції виявлені у 33,8, 21 і 16,7% хворих відповідно, серед них інвазивні маніпуляції виконані 10,3, 0,8 і 4% хворим.

Основним джерелом, що вводиться при брахітерапії в даний час, є йод-125, проте паладій-103 може застосовуватися у хворих з менш диференційованими пухлинами і у хворих з коротким часом подвоєння ПСА. Доза опромінення при впровадженні йоду-125 становить 160 Гр, тоді як при впровадженні паладію-103 - 120 Гр. Диференціація пухлини за шкалою Глісона 7 балів залишається «сірою зоною», проте результати проведення брахітерапії у хворих з диференціюванням по Глісон 4 + 3 не розрізняються [42].

За результатами невеликого рандомізованого дослідження: використання з'єднаних між собою зерен краще у порівнянні з окремими зернами, так як їх застосування забезпечує краще утримання в тканині передміхурової залози та меншу міграцію, у зв'язку з чим може бути рекомендовано їх використання [43].

У групах хворих локалізованим РПЗ проміжного та високого ризику можливе застосування комбінації брахітерапії з дистанційним опроміненням [44] або неoad'ювантною гормональною терапією [45].

Оптимальна доза додаткової ДПТ не визначена. За результатами рандомізованого дослідження, в якому порівнювали результати брахітерапії паладієм-103 та ДПТ у дозі 44 і 20 Гр, відмінностей в результатах не виявлено [46].

Може бути використана техніка тимчасової інтерстиціальної трансперінеальної брахітерапії з використанням джерел радіоактивного іридію-192 і дистанційним методом введення радіоактивного препарату з досягненням загальної дози радіоактивності 12-20 Гр за 2 або 4 фракції в комбінації з ДПТ СВД 45 Гр [47]. За даними дослідження, проведеного в центрі Memorial Sloan-Kettering, високі дози додаткової ДПТ, які можливо підвести, використовуючи техніку модуляції інтенсивності, в повній можливості та безпеці [48].

Останні результати свідчать про рівноцінні ефекти при оцінці біохімічної безрецидивної виживаності в порівнянні з високодозовою ДПТ [49]. У більш пізньому ретроспективному аналізі [50, 51] показники біохімічної безрецидивної виживаності склали 85,8, 80,3 і 67,8% у хворих РПЗ з низьким, проміжним і високим ризиком відповідно після медіани періоду спостереження 9,43 року.

Якість життя хворих при проведенні високодозової ДПТ і брахітерапії істотно не розрізняється з найбільшою частотою таких побічних ефектів, як діарея та безсоння [52]. Тим не менше частота еректильної дисфункції є істотно вищою при проведенні високодозової брахітерапії (86% проти 34%). Нещодавно опубліковані результати рандомізованого дослідження з порівняння ефективності ДПТ і ДПТ в комбінації з високодозовою брахітерапією [53]. У дослідження включено 220 хворих локалізованим РПЗ, які рандомізовані на проведення ДПТ СВД 55 Гр за 20 фракцій або ДПТ СВД 35,75 Гр за 13 фракцій в комбінації з брахітерапією СВД 17 Гр за 2 фракції протягом 24 г.

Достовірно найкращі показники безрецидивної виживаності відзначені в групі комбінованого лікування ( $p = 0,03$ ). Істотних відмінностей у вираженості побічних реакцій між групами не відзначено. За перші 12 тижнів спостереження якість життя хворих були істотно вищими у групі комбінованого лікування відповідно до анкети FАСТ-Р (функціональне дослідження результатів терапії РПЗ) [53]. В даний час існує необхідність проведення порівняльного дослідження з оцінки ефективності комбінації високодозової ДПТ і гормонального лікування, а також високодозової ДПТ і гормонального лікування в комбінації з високодозовою брахітерапією у хворих РПЗ проміжного та високого ризику.

Показники 5-річної безрецидивної виживаності у хворих РПЗ стадії T1-2N0M0 є ідентичними при проведенні високодозової (СВД > 72 Гр) ДПТ, брахітерапії, комбінації ДПТ і брахітерапії, а також під час виконання РПпЕ. Дані результати отримані у великому дослідженні, проведеному в 1990-1998 рр.. в Cleveland Clinic Foundation і Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, що

включив 2991 хворого клінічно локалізованим РПЗ з мінімальним терміном спостереження 1 рік [49].

### 13.6. Пізні променеві реакції

Усі хворі повинні бути обов'язково поінформовані про можливість пізніх променевих реакцій та побічних ефектах лікування, що проводиться. У дослідженні EORTC 22863 оцінена пізня токсичність у хворих, які отримували терапію в 1987-1995 рр.. [54], з яких у 90% діагностовано РПЗ стадії Т3-4. Оцінити віддалені променеві реакції з використанням градації RTOG вдалося у 377 (91%) із 415 хворих, включених у дослідження. У 86 (22,8%) хворих відзначені пізні променеві уrogenітальні або інтестинальні ускладнення  $\geq$  II ступеня, а також набряки стегон. З даних ускладнень у 72 хворих відзначена II ступінь (помірна) токсичності, у 10 - III (важка) ступінь токсичності та 4 хворих померло від IV (фатального) ступеня токсичності. Незважаючи на те, що смертність відмічена у 4 (1%) хворих через розвиток пізніх ускладнень, відстрочені променеві реакції III-IV ступеня спостерігалися досить рідко з частотою  $<$  5% (табл. 15). Представлені дані можуть бути використані в якості порівняльних при проведенні різних видів променевої терапії.

**Таблиця 15.** Вираженість побічної променевої реакції відповідно класифікації RTOG (на на основі дослідження EORTC 22863)

Токсичність	II ступінь		III ступінь		IV ступінь		будь-яка значна токсичність (ступінь $>$ II)
	n	%	n	%	n	%	
Цистит	18	4,7	2	0,5	0	0	20 5,3
Гематурія	18	4,7	0	0	0	0	18 4,7
Стриктуря уретри	18	4,7	5	1,3	4	1	27 7,1
Нетримання сечі	18	4,7	2	0,5	0	0	20 5,3
Загальна урогенітальна токсичність	47	12,4	9	2,3	4	1	60 15,9
Проктит	31	8,2	0	0	0	0	31 8,2
Хронічна діарея	14	3,7	0	0	0	0	14 3,7
Тонкокишкова непрохідність	1	0,2	1	0,2	0	0	2 0,5
Загальна гастроінтестинальна токсичність	36	9,5	1	0,2	0	0	37 9,8
Набряк ніг	6	1,5	0	0	0	0	6 1,5
Загальна токсичність*	72	19,0	10	2,7	4†	1†	86 22,8

\* Загальна токсичність включає загальну урогенітальну, загальну гастроінтестинальну та набряк ніг. Оскільки у багатьох хворих відмічений більш ніж один вид токсичності, загальна токсичність не є простою сумою наведених показників.

† Два пацієнта з 4 з даним ступенем токсичності піддані опроміненню кобальтом-60.

Примітка. Іншою серйозною токсичністю ( $>$  II ступеня) у хворих, які отримували опромінювання з використанням кобальту-60 (n = 15), за винятком даних двох випадків і ще одного випадку з II ступенем гастроінтестинальною токсичності, не відзначено.

Згідно з результатами анкетування хворих, променево лікування значно рідше викликає порушення статевої функції, ніж хірургічне втручання [2]. Результати останнього метааналізу показали, що ймовірність збереження статевої функції складає 0,76 після брахітерапії, 0,60 після брахітерапії в комбінації з променевою терапією, 0,55 після ДПТ, 0,34 після нервозберігаючої РПЕ і 0,25 після стандартної РПЕ. При включенні в аналіз тільки досліджень з періодом спостереження більше 2 років (тобто без брахітерапії) ймовірність збереження статевої функції склала 0,6, 0,52, 0,25 і 0,25 відповідно зі збереженням істотної та достовірної різниці між хірургічною та променевою технікою [55].

Останні проведені дослідження показали значне збільшення ризику розвитку вторинних пухлин прямої кишки і сечового міхура після проведення ДПТ [56, 57]. Ретроспективний аналіз 30 552 хворих, що перенесли дистанційне опромінення, і 55 263 хворих після РПЕ встановив, що ризик виявлення раку прямої кишки в групі ДПТ в 1,7 рази вище, ніж у групі хірургічного лікування [56].

Інше дослідження [57] показало, що ризик розвитку раку сечового міхура після ДПТ зростає в 2,34 рази в порівнянні зі здоровою популяцією чоловіків.

Відповідні дані про токсичність надані і в дослідженні, проведеному Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, що включало 1571 хворого РПЗ стадії T1-T3, що отримали ДПТ під КТ- або МРТ-розміткою СВД 66-81 Гр; медіана періоду спостереження становила 10 років [58]. Для оцінки пізніх променевих реакцій визначали ступінь уrogenітальної і гастроінтестинальної токсичності. Загальна вираженість побічних реакцій > II ступеня за класифікацією NCIC-CTC з боку гастроінтестинальної системи склала 5% при використанні МРТ-розмітки і 13% при проведенні опромінення під КТ-розміткою. Вираженість токсичних проявів > II ступеня з боку сечостатевої системи склала 20% при СВД 81 Гр і тільки 12% при терапії більш низькими дозами. Загальна частота гастроінтестинальних побічних явищ III ступеня не перевищувала 1%, а ускладнень з боку сечостатевої системи - 3%. Таким чином, використання МРТ з метою розмітки полів опромінення сприяє зниженню ймовірності розвитку гастроінтестинальної токсичності у той час, як підвищення дози опромінення призводить до зростання ускладнень з боку сечостатевої системи [58].

### ***13.7. Негайна післяопераційна ДПТ у хворих РПЗ стадії T3N0M0***

Екстракапсулярна екстензія (T3) асоційована з високим ризиком виникнення місцевого рецидиву, частота якого може досягати 30% після виконання РПЕ [59]. За даними мультіваріантного аналізу, основними предикторами біохімічного рецидиву є:

- рівень ПСА ( $p = 0,005$ );
- диференціювання пухлини за шкалою Глісона за даними планового морфологічного дослідження ( $p = 0,002$ );
- наявність позитивного хірургічного краю ( $p < 0,001$ ) [60].

Роль негайної післяопераційної ДПТ оцінена в 3 проспективних дослідженнях. Дослідження EORTC 22911, що включило 1005 хворих, порівняло ефективність негайної ад'ювантної післяопераційної ДПТ, СВД 60 Гр і відстроченої ДПТ, СВД 70 Гр, що проводиться після виявлення рецидиву у хворих РПЗ стадії pT3N0M0, які перенесли РПЕ. Дослідження показало, що негайна післяопераційна ДПТ добре переноситься хворими з ризиком розвитку ускладнень III-IV ступеня менше 3,5% [61] без істотних відмінностей частоти розвитку стриктур анастомозу і нетримання сечі [62]. Результати дослідження показали, що негайна ДПТ після РПЕ істотно поліпшує показники 5-річної безрецидивної виживаності хворих (72,2% проти 58,1%,  $p < 0,0001$ ) [63].

Тим не менш дослідження EORTC не продемонструвало збільшення показників пухлинно-специфічної та безметастатичної виживаності. Найбільш вдалим кандидатами для проведення ад'ювантної ДПТ є хворі з мультифокальним позитивним хірургічним краєм, а також з диференціюванням пухлини за шкалою Глісона  $> 7$ . Дослідження ARO 96-02, в яке були включені 385 хворих, підтвердило результати, отримані в дослідженні EORTC, оскільки при середньому періоді спостереження 54 міс виживаність у групі негайної і відстроченої ДПТ складала 72 і 54% відповідно ( $p = 0,0015$ ) [64].

Дослідження SWOG 8794, включили 425 хворих РПЗ стадії pT3 з медіаною періоду спостереження 11,5 року [65], продемонструвало, що негайна ДПТ після РПЕ вірогідно збільшує виживаність без ознак віддаленого метастазування - показники 15-річної безметастатичної виживаності склали 46% у групі негайної ДПТ і 38% у групі відстроченого променевого лікування ( $p = 0,036$ ), а 15-річна загальна виживаність складала 47 і 37% відповідно ( $p = 0,053$ ).

Таким чином, хворим на РПЗ клінічної стадії T1-2N0M0 (або відібраним хворим РПЗ стадії T3aN0M0 з урахуванням факторів прогнозу) при встановленні патоморфологічної стадії pT3N0M0 з високим ризиком біохімічного рецидиву після РПЕ внаслідок наявності позитивного хірургічного краю, екстракапсулярної інвазії або інвазії сім'яних міхурців, у яких відзначений рівень ПСА  $< 0,1$  нг/мл протягом 1 міс після операції, за згодою пацієнтів можливе проведення 2 видів терапії:

- негайна ДПТ на зону операції [66];
- ретельне динамічне спостереження з наступною ДПТ при підвищенні рівня ПСА  $> 0,5$  нг/мл [67]. При рівні ПСА  $> 1$  нг/мл можливість локального контролю над процесом значно знижується [68].

Ретроспективний аналіз, проведений до грудня 2007 р., що включив 635 хворих, які перенесли РПЕ в 1982-2004 рр. та отримували або рятівну ДПТ ( $n = 160$ ) протягом перших 2 років з моменту виявлення рецидиву або не отримували ДПТ при виявленні біохімічного або місцевого рецидиву, встановив, що рятівна ДПТ істотно збільшувала пухлинспецифічну виживаність хворих ( $p < 0,001$ ) [69].

Дані двох підходів поряд з оцінкою ефективності неад'ювантної ГТ вивчаються в рандомізованому дослідженні UK MRC RADICALS.



Також вивчається місце короткочасної ГТ в комбінації з променевою терапією після РПЕ в дослідженні EORTC 22043.

### **13.8. Місцево-поширений РПЗ Т3-4N0M0**

У зв'язку із запровадженням у ряді клінік ПСА-моніторингу і скринінгу частота місцевопоширеного РПЗ знижується. Опромінення регіональних лімфатичних вузлів у хворих N0 є не обов'язковою умовою проведення ДПТ, проте результати ізольованої променевої терапії при локальній дії тільки на передміхурову залозу залишаються незадовільними [70]. У зв'язку з гормональною чутливістю РПЗ [71] нерідко опромінення доповнюють методами гормональної депривації з метою:

- зниження частоти віддаленого метастазування шляхом впливу на, можливо, вже існуючі мікрометастази;
- зниження частоти розвитку місцевого рецидиву, як джерела подальшого прогресування захворювання [72] шляхом індукованого радіацією апоптозу [73, 74].

Безліч рандомізованих досліджень підтвердило необхідність тривалої ад'ювантної ГТ у хворих місцево-поширеним РПЗ при проведенні ДПТ.

#### **13.8.1. Неoad'ювантна і супутня ГТ**

Дослідження RTOG 86-10, що включало 471 хворого з масивними ( $5 \times 5$  см) пухлинами передміхурової залози стадії T2-4N0-xM0 оцінило ефективність ГТ у хворих, які отримують променеве лікування. У дослідній групі, ГТ призначали за 2 міс до початку ДПТ та продовжували під час проведення опромінення, в контрольній групі ГТ призначали у разі виявлення рецидиву після ДПТ. РПЗ стадії T2 верифікований у 32% хворих, T3-4 - у 70%, N0 - у 91% хворих.

В якості ГТ призначали:

- еулексін 250 мг 3 рази на добу та
- Гозерелину ацетат (Золадекс) 3,6 мг кожні 4 тижні під шкіру.
- СВД, що підводиться на область малого тазу, складала 45 Гр, на область передміхурової залози - додатково 20-25 Гр. 10-річна загальна виживаність склала 43% у групі комбінованого лікування і 34% у групі ізольованої ДПТ, однак розходження не були статистично достовірними ( $p = 0,12$ ). 10-річна пухлинно-специфічна смертність склала 23 і 36% відповідно ( $p = 0,01$ ), а безрецидивна виживаність - 11 і 3% відповідно ( $p < 0,0001$ ). Біохімічний рецидив виявлений відповідно у 65 і 80% хворих ( $p < 0,0001$ ). Крім того, призначення ГТ істотно не збільшувало ризик розвитку серцево-судинних захворювань за даними дослідження [75].

#### **13.8.2. Супутня і тривала ад'ювантна ГТ**

Дослідження EORTC 22863, включали 415 хворих РПЗ (стадія T1-2N0M0, низькодиференційовані пухлини, градація 3 по класифікації BOO3), T3-4N0M0 будь-якої градації, порівняло ефективність ДПТ і ДПТ в комбінації з ГТ. У групі ізольованої ДПТ ГТ призначали у разі виникнення рецидиву або

прогресування. РПЗ стадії Т3 верифікований у 82% хворих, Т4 - у 10% і N0 - у 89%.

В якості ГТ призначали СРА 50 мг 3 рази на добу протягом 2 тижнів до початку ДПТ і протягом 1 міс під час опромінювання, а також Гозерелину ацетат (Золадекс) 3,6 мг 1 раз на 4 тижні з першого дня початку ДПТ та протягом 3 років. СВД на область малого тазу становила 50 Гр та додатково на область передміхурової залози - 20 Гр. Протягом періоду спостереження (медіана - 66 міс) виживаність хворих у групі комбінованого лікування склала 78%, а в групі ізольованої ДПТ - лише 62% ( $p = 0,001$ ) [76]. За медіану періоду спостереження 9,1 року показники 10-річної загальної виживаності склала 58,1 і 39,8% відповідно ( $p < 0,0001$ ), а показники клінічної безрецидивної виживаності - 47,7 і 22,7% відповідно. 10-річна кумулятивна частота смерті від РПЗ склала 11,1 та 31% ( $p < 0,0001$ ), а кумулятивна частота розвитку кардіоваскулярної патології 11,1 і 8,2% ( $p = 0,75$ ) відповідно [77].

### ***13.8.3. Тривала ад'ювантна ГТ***

Дослідження RTOG 85-31 включали 977 хворих на РПЗ стадією Т3-4N0-1M0 або стадією рТ3 у хворих, що перенесли РПЕ. ГТ призначали на останньому тижні проведення ДПТ і продовжували до прогресування захворювання (група 1) або починали при прогресуванні захворювання після ізольованої ДПТ (група 2). 15% пацієнтів у групі 1 і 29% хворих у групі 2 виконана РПЕ. рN + верифікувати у 14% хворих у групі 1 і у 26% хворих у групі 2.

В якості ГТ призначали Гозерелину ацетат (Золадекс) 3,6 мг під шкіру живота кожні 4 тижнів. СВД на область тазу склала 45 Гр та додатково на зону передміхурової залози - 20-25 Гр. Хворим з верифікованим діагнозом рТ3 опромінення проводили в дозі 60-65 Гр. Медіана періоду спостереження для усіх хворих склала - 7,6 року. 10-річна загальна виживаність у групі комбінованого лікування склала - 49%, у групі відстроченої ГТ - 39% ( $p = 0,002$ ) [78]. В даний час очікуються результати великого дослідження, проведеного Канадським національним інститутом раку та MRC-PR3/PR07, у яке включали хворих РПЗ стадії Т3-4N0M0, що проводять порівняння ГТ в режимі МАБ (Гозерелину ацетат 3,6 мг + флутамід 750 мг на добу) як самостійна терапії і при комбінації з ДПТ СВД 65-69 Гр [79, 80].

Рандомізоване дослідження SPCG-7/SFUO-3 [81] порівняло ефективність ГТ в режимі МАБ протягом 3 міс з наступною монотерапією Флутамідом в якості самостійного лікування (439 хворих) або в комбінації даного режиму ГТ з ДПТ (436 хворих). Після медіани періоду спостереження 7,6 року 10-річна кумулятивна частота смерті від РПЗ склала 23,9 і 11,9% у групах відповідно, а 10-річна кумулятивна загальна смертність - 39,4% в групі тільки гормонального лікування та 29,6% у групі комбінованого лікування.

### ***13.8.4. Неoad'ювантна, супутня і тривала ад'ювантна ГТ***

Дослідження RTOG 92-02, що завершилося в 1995 р. і включало 1554 хворих, також оцінило ефективність комбінованого лікування. Статистично

достовірні переваги у хворих в групі комбінованого лікування, які отримували ДПТ в комбінації з тривалою ГТ до, під час і протягом 2 років після опромінення, спостерігалися при оцінці показників локального контролю над захворюванням, частоти прогресування та безрецидивної виживаності в порівнянні з такими у хворих, що отримували ДПТ і короткий курс (2 місяці до і під час проведення ДПТ) ГТ. При медіані періоду спостереження 5,8 року тривала ГТ в комбінації з ДПТ показала істотні статистично достовірні переваги практично за всіма критеріями ефективності, за винятком 5-річної загальної виживаності, яка склала 80% у групі тривалої ГТ в комбінації з ДПТ і 78,5% у групі ДПТ і короткочасної ГТ ( $p = 0,73$ ). Тим не менше в підгрупі хворих з пухлинами низькодиференційованих показників загальної 5-річної виживаності були достовірно вище в групі ДПТ і тривалої ГТ - 81% проти 70,7% ( $p = 0,04$ ) [82].

### ***13.8.5. Короткострокова і тривала ад'ювантна ГТ***

На додаток до дослідження EORTC 22863 проведено рівноцінне дослідження EORTC 22961, основною метою якого було встановити, чи впливає тривалість ГТ на виживаність хворих після проведення ДПТ. Хворі були рандомізовані на дві групи:

- у першій проводили ДПТ з подальшою 6-місячною ГТ в режимі максимальної андрогенної блокади (короткострокова ГТ);
- у другій групі хворим після опромінення і 6-місячної максимальної блокади проводили ГТ аналогом ЛГРГ впродовж 2,5 року (тривала ГТ).

У дослідження включили 970 хворих РПЗ стадії T1c-2bN1-2M0 або pN1-2M0 або T2c-4N0-2M0 (за класифікацією UICC від 1992 р.) з рівнем ПСА < 150 нг/мл. При медіані періоду спостереження 5,2 року 5-річна загальна виживаність склала 85,3% у групі тривалої ад'ювантної ГТ і 80,6% у групі короткостроковій ГТ (ОР 1,43; 96,4% ДІ 1,04-1,98) [83].

### ***13.8.6. Збільшення дози опромінення в комбінації з ГТ***

Як показав аналіз, проведений на базі Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, що включав 296 пацієнтів, для хворих місцево-поширеним РПЗ з великим об'ємом пухлинних мас існує можливий позитивний ефект ескалації дози опромінення. У дослідження включено 130 хворих РПЗ стадії cT3aN0-xM0 і 166 хворих РПЗ стадії cT3bN0-xM0. СВД на область передміхурової залози становила 66-86,4 Гр, у 95 хворих використовували розмітку під контролем МРТ з ескалацією дози до 81 Гр. 189 (64%) хворих отримували ГТ протягом 3 міс до опромінення, яку продовжували протягом всього періоду ДПТ у хворих з низькодиференційованими пухлинами. За медіану періоду спостереження 8 років 5 - і 10-річна загальна і пухлинно-специфічна виживаність склали відповідно 91 і 65%; 95 і 83% [84].

### ***13.9. РПЗ з дуже високим ризиком (CN + або pN +, M0)***

Хворі РПЗ з метастатичним ураженням тазових лімфатичних вузлів з локалізацією не вище, ніж клубові лімфовузли, молодші 80 років, із загальним

статусом за шкалою ВООЗ 0-1 та відсутністю серйозних супутніх захворювань можуть бути кандидатами для проведення ДПТ в комбінації з негайною тривалою ГТ. Рандомізоване дослідження III фази RTOG 85-31 продемонструвало, що при медіані періоду спостереження 6,5 року у 95 (54,9%) з 173 хворих з N +, які отримували ДПТ на ділянку малого тазу в комбінації з негайною, тривалою ГТ, показники 5 - і 9-річної безрецидивної виживаності (ПСА < 1,5 нг/мл) були вірогідно кращими (54 і 10% відповідно), ніж у групі ізольованої ДПТ і ГТ, що призначається при виникненні рецидиву (33 і 4% відповідно) (p < 0,0001). Мультиваріантний аналіз показав, що комбінована терапія достовірно асоційована з поліпшенням показників загальної, пухлинно-специфічної виживаності, поліпшенням локального контролю над захворюванням та зниженням ймовірності появи віддалених метастазів [85].

### 13.10. Висновок

Рекомендації	Рівень достовірності
У хворих з локалізованим РПЗ стадії T1c-T2cN0M0, які відмовилися від хірургічного лікування, для розмітки полів опромінення перед проведенням ДПТ необхідне виконання 3D КТ або МРТ, оскільки у пацієнтів з низьким, проміжним і високим ризиком існує висока ймовірність поліпшення віддалених результатів при ескалації дози опромінення	2
У хворих на РПЗ з високим ризиком короткострокова ГТ перед і під час проведення ДПТ призводить до збільшення загальної виживаності	2a
Трансперінеальна інтерстиціальна брахітерапія з імплантацією радіоактивних зерен є можливим методом терапії у хворих на РПЗ стадії T1-2a, диференціюванням пухлини за шкалою Глісона < 7 (або 3 +4), рівнем ПСА ≤ 10 нг/мл, об'ємом передміхурової залози ≤ 50 см <sup>3</sup> , відсутністю ТУР ПЗ в анамнезі та задовільним статусом за шкалою IPSS	2b
Негайна рятівна променева терапія у хворих після хірургічного лікування з місцево-поширеним РПЗ (pT3N0M0) покращує біохімічну та клінічну безрецидивну виживаність	1
Альтернативою даному методу може виявитися відстрочена рятівна ДПТ. у разі встановлення місцевого рецидиву але до того моменту, як рівень ПСА перевищить 1 нг/мл	3
У хворих з місцево-поширеним РПЗ, стадією T3-4N0M0 віддалені результати виживаності поліпшуються при призначенні супутньої та ад'ювантної ГТ загальною тривалістю 3 роки при проведенні ДПТ у пацієнтів із загальним статусом за шкалою ВООЗ 0-1	1
У підгрупі хворих на РПЗ стадією T2c-T3N0-x та диференціюванням пухлини за шкалою Глісона 2-6, короткочасна ГТ до і під час проведення ДПТ може поліпшити загальну виживаність пацієнтів	1b
У хворих на РПЗ з дуже високим ризиком (cN + або pN + M0) з відсутністю серйозною супутньої патології комбінація ДПТ на область тазу з негайною і тривалою ГТ сприяє поліпшенню показників загальної і пухлинно-специфічної виживаності, локального контролю над захворюванням, а також знижує ймовірність появи віддалених метастазів	2b

*Коментар робочої групи: Брахітерапія на даний час, поки що, відсутня в Україні як метод лікування, хоча дистанційна променева терапія широко використовується, як з лікувальною, так і паліативною метою*

### **13.11. Література**

1. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr 1988;(7):3—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539>
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. J Clin Oncol 1996;14(8):2258—65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004;43(4):316—81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>
4. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(2):415—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667961>
5. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkshall G, Huang Eh, Cheung MR, Lee AK, and Pollack A. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1):67—74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
6. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial JAMA 2005;294(10):1233—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
7. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. Semin Oncol 1994;21(5):580—97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7939749>
8. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41(3):491—500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635694>
9. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, Bonfrer JMG, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006;24(13):1990—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>

10. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay Mh, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056—65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>
11. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(3):289—95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
12. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475—87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
13. Bolla M. Three dimensional conformal radiotherapy alone vs three dimensional conformal therapy plus adjuvant hormonal therapy in localized T1b-c, T2a, N0, M0 prostatic carcinoma. A phase III randomized study. EORTC protocol 22991, EORTC Data Centre, Brussels, 1999. <http://pfsearch.ukcrn.org.uk/StudyDetail.aspx?TopicID=1&StudyID=871>
14. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):7—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
15. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988;15(6):1307—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656>
16. 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).
17. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard JM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
18. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>
19. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate

cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28(1):33—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775>

20. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176(4 PT 1):1415—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>

21. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164858>

22. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006;78(2):119—22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622>

23. Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007;84(2):171—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692975>

24. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(2):444—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513063>

25. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):744—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904306>

26. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006;81(1):57—64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971008>

27. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315—21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>

28. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P; GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83(1):3—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>

29. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130(2):283—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876274>

30. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Longterm results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24(3):289—95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877>
31. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostatespecific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001;51(1):31—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516848>
32. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71(1):29—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293>
33. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, Meier R, Spiegel JF, Malmgren JA. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):4567. [http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14\\_suppl/4567](http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4567)
34. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn R, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>
35. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(3):803—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273>
36. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>
37. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomelia L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):39—47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551>
38. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179(5Suppl.):S20—S24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>
39. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41(4):434—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816>
40. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;62(1):164—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850917>



41. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5298—304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114664>
42. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief Jh, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60(1):98—103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100932>
43. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, Arthurs S, Mueller A, Cavanagh W, Butler WB, Ford E, Sutlief SG. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007;6(2):129—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434106>
44. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
45. 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;52(2):444—52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291>
46. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol* 2005;75(3):307—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086912>
47. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):81—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>
48. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, Yamada Y, Cohen GN, Shippy AM, Park JJ, Zaider M. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008;7(1):1—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299108>
49. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
50. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):57—64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>

51. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. high dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177(1):123—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162020>
52. Vordermark D, Wulf J, Markert K, Baier K, Kolbi O, Beckmann G, Bratengeier K, Noe M, Schon G, Flentje M. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006;45(6):708—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938814>
53. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84(2):114—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
54. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674—81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251156>
55. 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;54(4):1063—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
56. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819—24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
57. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):669—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>
58. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(4):1124—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
59. 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>
60. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1043—52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169811>
61. 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).

62. van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159(1):164—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400462>

63. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scaillet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>

64. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. Post-operative adjuvant radiotherapy in patients with pT3 prostate cancer after radical prostatectomy with postoperative undetectable PSA - a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2008;(in press).

65. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Cany-Hagino E, Crawford ED, Miller G, Lucia MS, Forman J, Chin J. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31. <http://www.sciencedirect.com/science>

66. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Miralbell R, Maingon P, Boehmer D, Budiharto T, Symon Z, van den Bergh A, Scrase C, Van Poppel H, Bolla M. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radioth Oncol* 2007;84(2):121—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307>

67. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1155.

68. Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, Earle JD, de Vere White R. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. *Am J Clin Oncol* 2000;23(2):176—80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776980>

69. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>

70. 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>

71. 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;168(1):9—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050481>

72. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic

lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):7—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>

73. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1067—70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276373>

74. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1071—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276374>

75. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich M. 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;26(4):585—91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>

76. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>

77. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, Warde W, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Pierart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1 Suppl 1):S30—S31.

78. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, Krisch RE, Wolkov H, Movsas B, Hug E, Asbell S, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85—31. *Proc Am Society Clin Oncol* 2003;22:(abstr.1530).

79. 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>

80. Mason M, Warde P, Sydes M, Cowan R, James N, Kirkbride P, Langley R, Latham J, Moynihan C, Anderson J, Millet J, Nutall J, Moffat L, Parulekar W, Parmar M; The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3/; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(4):217—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997913>

81. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemiir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD for the Scandinavian Prostate

Cancer Group Study, the Swedish Association for Urological Oncology. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008;373(9660):301—8. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61815-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61815-2/abstract)

82. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>

83. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Van der Meijden AP, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Pierart M, Collette L. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT: Results of the randomized EORTC Phase III trial 22961. *J Clin Oncol* 2007;25:238s(abstr. 5014).

84. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long term outcome following threedimensional conformal/intensity modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1172—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222596>

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

## 14. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ РПЗ

### 14.1. Введення

Крім радикальної простатектомії (РПЕ), дистанційної променевої терапії (ДПТ) та брахітерапії, в даний час в якості альтернативних методів терапії хворих локалізованим РПЗ з'явилися кріохірургічна деструкція передміхурової залози (CSAP) і використання високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку (HIFU) [1-4].

У той час як HIFU до цього часу вважається експериментальним методикою, CSAP визнана одним з альтернативних методів терапії локалізованого РПЗ на підставі рекомендацій Американської асоціації урологів. Обидва методи розроблялися, як малоінвазивні процедури з передбачувано схожою ефективністю, проте з меншими побічними ефектами терапії, ніж РПЕ і ПТ (дистанційна або брахітерапії).

### 14.2. Кріохірургічна деструкція передміхурової залози (CSAP)

В основі CSAP лежить використання низьких температур, що призводять до загибелі клітин за рахунок:

- дегідратації клітин, що призводить до денатурації білків;

- безпосереднього впливу кристалів льоду на клітинні мембрани, приводячи до їх пошкодження і розриву;
- порушення мікроциркуляції у вигляді стазу і мікротромбозів, що призводить до локальної ішемії тканин;
- апоптозу [1-4].

Заморожування тканин передміхурової залози (ПЗ) здійснюється за рахунок введення в неї 12-15 крихітургічних голок 17 G під контролем трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД). Для запобігання розвитку ускладнень з боку сусідніх органів встановлюють термосенсори в зону зовнішнього сфінктера уретри та в ділянку шийки сечового міхура, а також спеціальний катетер для підігрівання уретри. Під контролем ТРУЗД проводять два цикли заморожування-відтавання, що приводять до досягнення температури  $-40\text{ C}$  в центрі залози та в зоні судинно-нервових пучків.

#### ***14.2.1. Показання до проведення CSAP***

Кандидатами для виконання CSAP можуть бути хворі з локалізованим РПЗ та невеликою кількістю позитивних біоптатів [1-3]. Обсяг ПЗ не повинен перевищувати 40 см<sup>3</sup>. У хворих з об'ємом ПЗ  $> 40\text{ см}^3$  доцільно проведення перед процедурою неoad'ювантної гормональної терапії з метою зменшення об'єму залози, щоб створити більш зручні умови для впровадження термодатчиків під лоно. Рівень ПСА повинен бути  $< 20\text{ нг/мл}$ , а диференціювання пухлини за шкалою Глісона  $< 7$ . Оскільки до цього часу немає даних про віддалені результати застосування даного методу, відсутні результати 10 - і 15-річної виживаності, хворі з очікуваною тривалістю життя  $> 10$  років повинні бути проінформовані відповідним чином.

#### ***14.2.2. Результати CSAP у хворих РПЗ***

Порівнюючи результати різних методик, необхідно взяти до уваги той факт, що, за даними аналізу сучасних серій спостережень, у хворих з локалізованим РПЗ, які перенесли РПЕ, ризик смерті від РПЗ за 10 років не перевищує 2,4% [5]. Терапевтичні результати CSAP покращуються з впровадженням нових методик, таких як: черезочеревинне встановлення термодатчиків; вирішення проблеми відведення газів та ін., що використовуються в техніці CSAP третього покоління [6-11].

Об'єктивно оцінити показники безрецидивної виживаності не завжди легко, оскільки ряд клінік використовує як показники ефективності терапії зниження рівня ПСА  $< 0,1\text{ нг/мл}$ , в той час як інші роботи в якості критерію біохімічного рецидиву приймають рекомендації Американського товариства терапевтичної радіології та онкології (ASTRO) з трьома послідовними підвищеннями рівня ПСА.

За даними ретроспективних аналізів з оцінки ефективності методики CSAP 2-го покоління, якщо в якості ефективності терапії використовувати критерії мінімального рівня ПСА, досягнутого в процесі лікування, що не перевищує  $0,5\text{ нг/мл}$ , показники 5-річної безрецидивної виживаності становлять

60% у хворих РПЗ з низьким ризиком і 36% у хворих РПЗ високого ризику [6, 7]. Тим не менше, якщо використовувати критерії ASTRO, показник 7-річної безрецидивної виживаності в даному випадку становить 92%.

Long і співавт. [6] провели ретроспективний багатоцентровий аналіз ефективності CSAP у 975 хворих, стратифікованих за групами ризику. При використанні показників дискримінаційного рівня ПСА  $< 1$  нг/мл та  $< 0,5$  нг/мл, 5-річна актуальна біохімічна безрецидивна виживаність склала 71 і 45% відповідно у хворих РПЗ проміжного ризику і 61 і 36% відповідно у хворих РПЗ високого ризику. Тим не менш, за результатами останнього метааналізу, що включав 566 робіт, присвячених вивченню ефективності CSAP, було показано, що для аналізу недоступне ні одне контрольоване дослідження, не представлено ніяких даних відносно виживаності та, крім того, неможливо провести перевірку достовірності даних щодо показників безрецидивної виживаності [12]. За даними ряду досліджень, показники безпрогресивної виживаності після CSAP складають 36-92% (на підставі даних періоду спостереження від 1 до 7 років), в залежності від груп ризику і прийнятих критеріїв прогресування. Негативний результат при біопсії відзначено у 72-87% хворих, однак результатів біопсії не представлено в жодному аналізі після застосування сучасних методик CSAP третього покоління.

Відносно ефективності методик CSAP третього покоління, результати клінічних спостережень нетривалі, тільки у 63% пацієнтів період спостереження за показниками ПСА складає 12 міс [6-11]. У 73% з цих хворих рівень ПСА, досягнутого в процесі терапії, не перевищує 0,4 нг/мл, і у 76% хворих в даний час відсутні ознаки прогресування захворювання при використанні дискримінаційного рівня ПСА 0,4 нг/мл.

Більш віддалені результати спостереження представлені у роботі Bahn і співавт. [9], де включено 590 хворих локалізованим і місцево-поширеним РПЗ, яким виконана CSAP. При дискримінаційному рівні ПСА  $< 0,5$  нг/мл показники 7-річної біохімічної безрецидивної виживаності склали 61, 68 і 61% у групах низького, проміжного та високого ризику відповідно.

Нервозберігаючу методику CSAP [13] слід до теперішнього часу розглядати, як експериментальний підхід. У дослідженні Onik і співавт. у 9 хворих з гістологічно верифікованим унілатеральним РПЗ (пораження 1 частки) проводили CSAP ураженої частки без впливу на протилежну частку залози, у якій не виявлено раку при біопсії.

### **14.2.3. Ускладнення CSAP**

Ериктильна дисфункція відзначена у 80% хворих після проведеної CSAP і є найбільш частим ускладненням даного методу незалежно від використовуваного покоління апаратури. Ускладнення, відзначені під час використання методик CSAP третього покоління, включали секвестрації та відторгнення некротичних мас у 3% хворих, нетримання сечі - 4,4% випадків, тазові болі - в 1,4% та затримку сечі у 2% пацієнтів [6 - 11].

Формування нориці зазвичай було рідкісним ускладненням та не перевищувало 0,2%. 5% хворих потребували виконання трансуретральної резекції ПЗ через інфравезікальну обструкцію.

Якість життя та статева функція вивчені в дослідженні II фази, що включило 75 хворих [14]. При оцінці якості життя шляхом анкетування з використанням опитувальника FACT-P встановлено, що більшість опитаних досягли доопераційних показників через 12 міс після маніпуляції. Істотних відмінностей якості життя через 12 і 36 міс після виконання CSAP не встановлено. Через 3 роки після процедури 37% чоловіків були здатні до статевого контакту.

#### **14.2.4. Висновок**

- Хворі на РПЗ з низьким ризиком (рівень ПСА < 10 нг/мл, клінічна стадія  $\leq$  T2a, сума Глісона  $\leq$  6) або проміжним ризиком (рівень ПСА 10-20 нг/мл, клінічна стадія T2a-T2c, сума Глісона 7) можуть бути кандидатами для виконання CSAP.

- Обсяг ПЗ при призначенні CSAP не повинен перевищувати 40 см<sup>3</sup>.

- Віддалені результати після застосування CSAP практично відсутні. Показники безрецидивної виживаності значно гірше таких після РПЕ у хворих в групі РПЗ з низьким ризиком. Пацієнти повинні бути ретельно поінформовані.

### **14.3. Високоінтенсивний сфокусований ультразвук (HIFU)**

В основі HIFU лежить ультразвуковий вплив на тканину ПЗ, що приводить до термічного та механічного пошкодження і деструкції клітин за рахунок ефекту кавітації [15]. Основною метою методу є деструкція клітин пухлини за допомогою досягнення коагуляційного некрозу в зоні впливу шляхом нагрівання тканин до температур, що перевищують 65°C. HIFU виконують під спинномозковою або загальною анестезією, середня швидкість процедури становить близько 10г тканини ПЗ, підданої впливу, протягом 1год. Останній метааналіз включив близько 150 робіт, присвячених вивченню онкологічних та функціональних результатів даного методу [12]. Однак не наведено жодного контрольованого дослідження, а також не надано жодних результатів щодо віддаленої загальної та біохімічної безрецидивної виживаності.

#### **14.3.1. Результати HIFU у хворих на РПЗ**

Як і після виконання CSAP, віддалені результати HIFU важко інтерпретувати у зв'язку з різними дискримінаційними рівнями ПСА, які використовуються при оцінці ефективності методу, а також із відсутністю міжнародного консенсусу при аналізі результатів відповіді на лікування.

Оцінка віддалених результатів також ускладнюється в зв'язку з обмеженою кількістю спостережень, доступних в літературі (менше 1000 хворих). Згідно з результатами останніх спостережень [12], показники



безрецидивної виживаності за період спостереження від 3 до 5 років (на підставі визначення рівня ПСА та даних біопсії, яку виконували деяким хворим) склали 63-87%. Однак медіана періоду спостереження, за даними більшості досліджень, склала тільки 12-24 міс. За результатами одного з найбільших досліджень, що включило 227 хворих з клінічно локалізованим РПЗ, медіана періоду спостереження склала 27 міс (12-121 міс) [16]. Прогнозована 5-річна біохімічна безрецидивної виживаність склала 66%, причому тільки у 57% хворих досягнуто передопераційний рівень ПСА від 4 до 10 нг/мл. З накопиченням досвіду проведення HIFU відзначено зниження частоти нетримання сечі і стриктур від 28 до 9% і від 31 до 6% відповідно. В іншому дослідженні [17] відзначено істотне зниження середнього рівня ПСА з 12 до 2,4 нг/мл. Проте у 50% з 14 хворих виявлені елементи пухлини при біопсії. Зниження рівня ПСА < 4 нг/мл і відсутність пухлини в біоптатах, розцінюємо як повну відповідь на лікування, відзначено у 56% хворих ще в одному спостереженні [18].

Підводячи підсумки великого багатоцентрового дослідження, що включило 559 хворих на РПЗ з низьким та проміжним ризиком, Thuroff і співавт. [18] не виявили пухлини в біоптатах у 87,2% з 288 хворих з періодом спостереження не менше 6 місяців. Мінімальний рівень ПСА, досягнутий після лікування, склав  $\geq 1,8$  нг/мл та визначено у 212 хворих з мінімальним періодом спостереження 6 міс. Тим не менше, як показує ряд досліджень, оптимальні терміни для визначення даного показника повинні складати 12-18 міс після проведення терапії. Vlana і співавт. [19] оцінили результати HIFU у 146 хворих із середнім періодом спостереження 22,5 міс. Середній рівень ПСА до початку дії склав 7,6 нг/мл, в той час як середній рівень ПСА, досягнутий через 3 міс після терапії, склав 0,07 нг/мл. Проте через 22 міс медіана ПСА склала 0,15 нг/мл. У 93,4% із 137 хворих, доступних спостереженню, не виявлено пухлини при біопсії зони впливу. Як показав проведений аналіз [20], мінімальний рівень ПСА, досягнутий у процесі терапії, достовірно корелював з частотою виникнення рецидиву ( $p < 0,001$ ). Так, у хворих з показником ПСА, досягнутим в процесі терапії 0,0-0,2 нг/мл, частота виникнення рецидиву відзначена лише в 11% випадків, у той час як при рівні даного показника ПСА 0,21-1,0 нг/мл та > 1,0 нг/мл частота виникнення рецидиву склала 46 і 48% відповідно. Нещодавно автори провели оновлений аналіз результатів дослідження, що включило 163 хворих клінічно локалізованим РПЗ [21]. За середній період спостереження  $4,8 \pm 1,2$  року актуальна безрецидивна виживаність склала 66%, причому рятівна HIFU виконана у 12% хворих.

#### **14.3.2. Ускладнення HIFU**

Затримка сечі є одним з найбільш частих ускладнень HIFU, яка розвивається практично в усіх хворих та вимагає накладення епіцистостоми на період з 12 до 35 днів [15-17]. Нетримання сечі I-II ступеня відмічається у 12% хворих. Часто виникає необхідність виконання ТУР ПЗ та шийки сечового міхура внаслідок виниклої стриктури, тому дану маніпуляцію найчастіше

виконують симультанно з HIFU. Імпотенція спостерігається приблизно у 55-70% хворих після операції.

#### **14.4. Радіочастотна внутрішньотканинна абляція пухлини (RITA)**

RITA є новим, недавно розробленим терапевтичним методом. В основі технології лежить підведення до тканини радіочастотної енергії через голку, введена в ПЗ, що призводить до нагрівання тканин до 100°C та їх некрозу. В даний час накопичено занадто невеликий досвід, щоб говорити про ефективність та безпеку даного методу [22, 23].

#### **14.5. Висновок щодо експериментальних методів місцевої терапії РПЗ**

1. CSAP є альтернативним методом лікування хворих локалізованим РПЗ з низьким та проміжним ризиком з очікуваною тривалістю життя < 10 років, які не можуть бути кандидатами для хірургічного лікування (рекомендації рівня С).

2. Інші методи малоінвазивної терапії, такі як HIFU, RITA, використання мікрохвильової терапії та електрохірургія, до теперішнього часу є експериментальними та вимагають подальшого вивчення. Для всіх даних методів терапії потрібна оцінка віддалених результатів виживаності для встановлення їх ролі в терапії хворих РПЗ (рекомендації рівня С).

**Коментар робочої групи:** *Експериментальні методи лікування в Україні поки що не використовуються.*

#### **14.6. Література**

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003;49(5):397—407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>.
2. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004;93(6):710—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
3. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004;93(1):14—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
4. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJMCH. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol. 2000;37(1):2—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777>
5. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002;167(2 Pt 1):528—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
6. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001;57(3):518—23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248631>

7. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PMA, Robinson JW, Rewcastle JC. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. *Urology* 2002;60(4):645—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385926>
8. Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jayson MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Belldegrun AS. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1126—30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501706>
9. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(2 Suppl ): 3—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206842>. Update march 2009 73
10. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999;162(2):427—32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411051>
11. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000;85(3):281—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671882>
12. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer - a review. *Eur Urol* 2006;50(5): 927—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
13. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002;60(1):109—14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100934>
14. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002;60(2 Suppl 1):12—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206843>
15. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003;17(8):667—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487>
16. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857310>
17. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999;161(1):156—62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389>
18. Th̃roff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandschamps F, de la Rosette JJMCH, Gelet A. High-intensity focused

ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17(8):673—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622488>

19. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland W. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004;63(2):297—300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972475>

20. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006;98(3):537—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925749>

21. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008;72(6):1329—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>

22. Zlotta AR, Djavan B, Matis C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, Marberger M, Schulman CC. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998;81(2):265—75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488071>

23. Djavan B, Zlotta AR, Susani M, Heinz G, Shariat S, Silverman DE, Schulman CC, Marberger M. Transperineal radiofrequency interstitial tumour ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology* 1997; 50(6):986—92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426739>

## 15. ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

### 15.1. Вступ

В 1941 р. Huggins і Hodges продемонстрували ефективність хірургічної кастрації, а також терапії естрогенами у хворих на метастатичний РПЗ, вперше встановивши залежність клітин РПЗ від концентрації тестостерону [1, 2].

З моменту їх досліджень гормональна терапія (ГТ) була основним методом лікування хворих розповсюдженим РПЗ. Тим не менш, останнім часом проведено ряд досліджень, спрямованих на оцінку ефективності ГТ як в монорежимі так і в комбінації, та в якості так званої, мультимодальної терапії у хворих неметастатичним РПЗ або у пацієнтів, що перенесли радикальне лікування при виникненні біохімічного рецидиву [3].

Незважаючи на той факт, що численні дослідження показали паліативний ефект ГТ (усунення симптомів захворювання) у хворих на метастатичний РПЗ, до цих пір немає переконливих даних, що однозначно підтверджують можливість ГТ продовжити життя хворим локалізованим РПЗ.

### 15.2. Основні механізми, що лежать в основі ГТ у хворих РПЗ

Ріст, проліферація та розвиток, як нормальних, так і пухлинних клітин ПЗ істотно залежать від андрогенів. Тестостерон є першопочатковим андрогеном, який регулює механізм росту та розвитку пухлинних клітин, тим не менше його концентрація не впливає на частоту виникнення РПЗ [4]. Основним органом, що продукує андрогени у чоловіків, є яєчка, тим не менш близько 5-10% андрогенів (андростендіон, дегідроепіандростерон і дегідроепіандростерону сульфат) синтезуються в надниркових залозах.

Секреція тестостерону регулюється гіпоталамо-гіпофізарною системою. Лютеїнізуючий гормон-рилізінг-гормон (ЛГРГ), що синтезується в клітинах гіпоталамусу впливає на клітини переднього відділу гіпофізу, приводячи до вивільнення лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів. ЛГ стимулює клітини Лейдіга, розташовані в яєчках, до секреції тестостерону. У клітинах ПЗ тестостерон метаболізується в 5 $\alpha$ -дегідротестостерон (ДГТ) а під впливом ферменту 5 $\alpha$ -редуктази. ДГТ за хімічними властивостями в 10 разів сильніший за його попередника - тестостерон [5]. Циркулюючий в крові тестостерон конвертується під впливом ароматази в естрогени, які спільно з циркулюючими андрогенами сприяють зворотній регуляції секреції ЛГРГ гіпоталамусом і ЛГ гіпофізом.

Під впливом андрогенної депривації (усунення впливу андрогенів) клітини, як ПЗ, так і пухлини піддаються апоптозу (запрограмованій загибелі). Таким чином, будь-яка терапія, яка призводить до андрогенної депривації, є ГТ.

### 15.3. Різні види ГТ

Андрогенної депривації можна досягнути як зниженням секреції андрогенів шляхом хірургічної або медикаментозної кастрації, так і заблокувавши вплив циркулюючих андрогенів на андрогенові рецептори (АР) ПЗ шляхом використання конкурентних антагоністів АР - антиандрогенів. Крім

того, дані механізми можуть бути використані сумісно, тобто в комбінації, що відомо як максимальна (комбінована) андрогенна блокада (МАБ).

### ***15.3.1. Терапія, що призводить до зниження концентрації тестостерону (кастрація)***

#### ***15.3.1.1 білатеральна орхіектомія***

Хірургічна кастрація до цього часу вважається золотим стандартом при проведенні ГТ у хворих на РПЗ, на противагу іншим методам депривації, що є її модифікаціями. Шляхом видалення яєчок, що є основним джерелом андрогенів, досягається так званий гіпогонадний статус пацієнтів, при якому в крові циркулює лише невелика кількість тестостерону, що носить назву кастраційного рівню тестостерону.

Стандартним кастраційним рівнем вважається концентрація тестостерону < 50 нг/мл.

Даний рівень встановлено більше 40 років тому, коли можливості лабораторних тест-систем були обмежені. Сучасні методи, що використовують технологію хемілюмінесценції, показали, що середня концентрація тестостерону після хірургічної кастрації становить 15 нг/мл [6]. Даний факт спонукав ряд авторів переглянути значення дискримінаційного рівня тестостерону при виконанні кастрації та використати нове значення даного показника - не більше 20 нг / мл.

Білатеральна орхіектомія, тотальна або підкапсульна (тобто зі збереженням білкової оболонки і придатка яєчка), є легко здійсненним методом ГТ. Обидва види орхіектомії можуть бути виконані під місцевою анестезією і пов'язані з мінімальним ризиком ускладнень [7]. Це найбільш простий і швидкий (менше 12 год) спосіб досягти кастраційного рівня тестостерону.

Основним недоліком методу є негативний психологічний ефект, який вона справляє на ряд хворих РПЗ.

Останнім часом з'явилися нові альтернативні методи фармакологічної кастрації, які можуть бути альтернативою білатеральній орхіектомії [7].

#### ***15.3.1.2. Естрогени***

Механізм дії естрогенів різнобічний: даун-регуляція (пригнічення) секреції ЛГРГ, інактивація андрогенів, пряме пригнічення функції клітин Лейдіга, а також пряма цитотоксична дія на епітелій ПЗ (тільки в експериментах *in vitro*) [9].

Найбільш часто вживаним і добре вивченим естрогеном є диетилстильбестрол (DES). У ранніх дослідженнях, проведених групою VACURG [10], проведена оцінка ефективності терапії DES в дозі 5 мг/добу, проте лікування було пов'язане з високим ризиком кардіоваскулярної токсичності та смертності, пов'язаної з метаболізмом DES в печінці з утворенням тромбогенних метаболітів. Згодом проведені дослідження [11] з оцінки DES в більш низьких дозах - 3 і 1 мг/добу. Обидва режими показали терапевтичну ефективність, яку можна порівняти з такою при виконанні орхіектомії, тим не менш, ризик серцево-судинних ускладнень залишався

високим. Незважаючи на те, що частота розвитку ускладнень при терапії DES в дозі 1 мг/добу була значно нижчою, ніж при призначенні 5 мг/добу, ризик ускладнень перевищував такий при виконанні хірургічної кастрації. Таким чином, через високий ризик кардіоваскулярних ускладнень терапія естрогенами в даний час використовується вкрай рідко.

В даний час існують три основні причини, які підтримують інтерес до терапії естрогенами.

- По-перше, це пов'язано з тим, що тривала ГТ з використанням аналогів ЛГРГ пов'язана з ризиком розвитку таких побічних ефектів, як зниження мінеральної щільності кісткової тканини, зниження пам'яті та ін.; крім того, дана терапія має високу собівартість. Терапія естрогенами не має таких недоліків [12] (рівень достовірності 3).

- По-друге, в дослідженнях II фази показано, що у хворих гормонорефрактерним РПЗ терапія естрогенами може сприяти зниженню рівня ПСА і призводити до відповіді на лікування у 86% пацієнтів.

- По-третє, нещодавно відкрито естрогеновий рецептор- $\nu$  (ER- $\nu$ ), який, як вважається, може відігравати важливу роль в онкогенезі хворих на РПЗ [9].

Для запобігання розвитку кардіоваскулярних ускладнень при ГТ естрогенами використали дві основні стратегії. По-перше, це розробка естрогенів для парентерального застосування, щоб знизити кількість утворюваних в печінці токсичних метаболітів при біотрансформації естрогенів, що всмоктуються через шлунково-кишковий тракт, по-друге - використання препаратів-кардіопротекторів.

В остаточному аналізі дослідження, проведеного Скандинавською групою з вивчення РПЗ (SPCGS), що включав понад 900 хворих на метастатичний РПЗ, проведено порівняння парентерального естрогену (поліестрадіол фосфату) і ГТ в режимі МАБ (орхіектомія або застосування ЛГРГ-агоністів у комбінації з Флутамідом). Дослідження не показало істотних відмінностей пухлинно-специфічної та загальної виживаності у двох групах, крім того, не зазначено підвищеного ризику смертності від кардіоваскулярної токсичності в групі пацієнтів, які отримували естроген. Тим не менш, частота нелетальних кардіоваскулярних ускладнень (ішемія міокарду та серцево-судинна недостатність) була вірогідно вищою у даної групи хворих [13, 14].

З іншого боку, з недавніх досліджень II фази, що включали хворих на розповсюджений та гормонорефрактерний РПЗ, оцінили ефективність DES (1 або 3 мг/добу) у комбінації з низькими дозами варфарину (1 мг/добу) або аспірину (75-100 мг на добу) для профілактики розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Дослідження не показали ефективності терапії антикоагулянтами у профілактиці виникнення даних ускладнень [15-17].

Таким чином, терапія DES є одним з класичних видів ГТ. Незважаючи на те, що ефективність даної терапії доведена багато років тому і підтверджена результатами великих метааналізів, що показали її рівну ефективність білатеральній орхіектомії [18] (рівень достовірності 1a), ризик кардіоваскулярних ускладнень ГТ естрогенами, навіть у низьких дозах, залишається високим. Необхідне проведення додаткових досліджень, перш ніж

можливо буде знову використовувати дану терапію в якості ГТ першої лінії у хворих на РПЗ.

**Коментар робочої групи:** Гормональні препарати естрогенової групи діетилстильбестрол (DES) та поліестрадіолу фосфат в Україні не зареєстровані

### **15.3.1.3. Аналоги ЛГРГ**

Аналоги ЛГРГ (Госерелін, бусерелін, лейпрорелін, трипторелін) використовуються в терапії РПЗ вже більше 15 років і є найбільш поширеним видом ГТ [3, 19].

Дані препарати є синтетичними аналогами природного ЛГРГ, що синтезується гіпоталамусом, і зазвичай застосовуються як депо-форми з тривалістю дії 1, 2, 3 або 6 міс. Аналоги ЛГРГ спочатку стимулюють рецептори гіпофізу, що призводить до тимчасового підвищення концентрації ЛГ і ФСГ, що в свою чергу сприяє тимчасовому підвищенню концентрації тестостерону (феномен спалаху). Даний феномен зазвичай розвивається на 2-3-й день після ін'єкції аналога ЛГРГ і триває до 1 тижня від початку терапії [20].

Тривала стимуляція гіпофізу аналогами ЛГРГ в кінцевому рахунку призводить до феномену даун-регуляції ЛГРГ-рецепторів пітуїцитів (клітин гіпофізу), що супроводжується зниженням секреції ЛГ та ФСГ і, як наслідок тестостерону. Концентрація тестостерону досягає кастраційного рівня протягом 2-4 тижнів від початку терапії [21, 22]. Проте, як показали дослідження, близько 10% хворих, які лікуються ЛГРГ, не досягають кастраційного рівня тестостерону в процесі лікування [23] при дискримінаційному рівні < 50 нг/мл і близько 15% - при дискримінаційному рівні < 20 нг/мл.

Нещодавно проведений великий метааналіз показав рівну ефективність ГТ в монорежимі з використанням аналогів ЛГРГ, орхіектомії та терапії DES [18] (рівень достовірності 1a). Дані результати ставлять під сумнів клінічну важливість градації дискримінаційного значення кастраційного рівня тестостерону 20 і 50 нг/мл. Крім того, ґрунтуючись тільки на даних непрямого порівняння, усі використовувані препарати були рівно ефективними [18] (рівень достовірності 3).

В даний час терапія аналогами ЛГРГ є стандартною ГТ, оскільки застосування даних препаратів не супроводжується фізичним і психологічним дискомфортом, як орхіектомія, і не має такої вираженої кардіоваскулярної токсичності, як терапія DES. Проте основною проблемою терапії аналогами ЛГРГ є викликаний даними препаратами феномен спалаху у хворих поширеним РПЗ, який може призводити до маніфестації хвороби у вигляді посилення кісткових болей, виникнення затримки сечовипускання, компресії спинного мозку (у хворих з метастазами в хребет), а також летальними серцево-судинними ускладненнями внаслідок включення механізмів гіперкоагуляції. Нещодавно проведений аналіз [24] показав, що клінічний феномен спалаху слід розглядати окремо від так званого біохімічного спалаху, що виявляється тільки підвищенням рівню ПСА. Клінічний феномен спалаху може бути відмічений лише у 4-10% хворих на метастатичний (M1) РПЗ з великим об'ємом ПЗ і масивним метастатичним ураженням кісток.



Тимчасове призначення антиандрогенів дозволяє звести до мінімуму клінічне прогресування захворювання, однак повністю не дозволяє виключити можливість розвитку даної ситуації. Таким чином, на підставі фармакокінетичних даних терапію антиандрогенами слід починати в той же день, коли виконана ін'єкція аналога ЛГРГ, і продовжувати надалі протягом 2 тижнів. Тим не менше, для хворих із загрозою розвитку компресії спинного мозку слід розглянути інші можливі альтернативи швидкого зниження рівню тестостерону, такі як виконання орхіектомії або призначення антагоністів ЛГРГ.

#### **15.3.1.4. Антагоністи ЛГРГ**

На противагу аналогам ЛГРГ антагоністи ЛГРГ конкурентно зв'язуються з рецептором ЛГРГ-пітуїцитів, що призводить до негайного зниження секреції ЛГ, ФСГ і тестостерону без розвитку феномену спалаху. Ці переваги спочатку привернули до даних препаратів великий інтерес, однак відсутність результатів масштабних досліджень обмежувало можливість їх застосування. Найчастіше застосування даних препаратів супроводжувалося розвитком серйозних алергічних реакцій, до недавнього часу не існувало депо-форм антагоністів ЛГРГ.

Нещодавно проведено 2 дослідження III фази в порівнянні ефективності ЛГРГ-антагоніста абарелікса і ЛГРГ-агоніста лейпрореліну ацетату [25], а також МАБ [26] у хворих на метастатичний або рецидивуючий РПЗ. Дослідження не показали істотних відмінностей у групах між середніми концентраціями тестостерону та ПСА. Феномен спалаху не відзначений у хворих, які отримували ГТ абареліксом, частота серйозних небажаних явищ (включаючи алергічні реакції) істотно не відрізнялася в групах. Дані щодо виживаності та віддалених результатів безпеки терапії очікуються.

Абарелікс недавно схвалений FDA до застосування у хворих РПЗ, проте його використання є обмеженим у пацієнтів, для яких існують інші альтернативні методи ГТ [27].

Нещодавно на ринку представлений новий ЛГРГ-антагоніст - дегарелікс. У дослідженні II фази з вивчення дози препаратів, включаючи 187 хворих, у більшості пацієнтів відзначено кастраційний рівень тестостерону  $< 0,5$  нг/мл, досягнутий до 3-го дня терапії та підтримуваний на даному рівні протягом року без істотних підйомів.

Медіана концентрації тестостерону у 78,6% хворих з його рівнем  $< 0,5$  нг/мл склала 0,12 нг/мл. У жодного хворого не відзначено системних алергічних реакцій [28].

Таким чином, незважаючи на те що дана група препаратів є привабливою у використанні, не доведено їх переваг у порівнянні з аналогами ЛГРГ. У даний час існують лише 1-місячні депо-форми препарату. Клінічне значення відсутності феномена спалаху при їх використанні має місце тільки у обмеженого контингенту хворих на метастатичний РПЗ. Потрібне проведення масштабних досліджень з більш тривалим періодом спостереження для підтвердження ефективності даних препаратів.

*Коментар робочої групи ЛГРГ-антагоніст - абарелікс в Україні не зареєстрований*

### **15.3.2. Антиандрогени**

Антиандрогени конкурують з тестостероном і ДГТ за андрогенні рецептори в ядрах клітин ПЗ і РПЗ, що призводить до пригнічення їх росту та апоптозу [29]. Дані препарати класифікуються за своєю хімічною структурою, як стероїдні (ципротерону ацетат - CPA, мегестролу ацетат і медроксипрогестерону ацетат) і нестероїдні, або чисті (нілутамід, флутамід і бікалутамід). Обидва класи препаратів конкурентно зв'язуються з андрогеновими рецепторами, проте стероїдні антиандрогени володіють також прогестиновими властивостями з центральним інгібуванням функції гіпофізу. На противагу їм, нестероїдні антиандрогени не призводять до зниження концентрації тестостерону, який при їх призначенні зберігається в нормальних або навіть дещо підвищених значеннях.

#### **15.3.2.1. Стероїдні антиандрогени**

Дані препарати є синтетичними похідними гідроксипрогестерону.

Крім блокування андрогенових рецепторів, дані препарати володіють прогестиновою активністю, знижуючи секрецію гонадотропінів (ЛГ, ФСГ), а також пригнічують функцію кори надниркових залоз. У високих дозах мегестролу ацетат є цитотоксичною речовиною. Оскільки стероїдні антиандрогени знижують концентрацію тестостерону, основними фармакологічними побічними ефектами їх використання є імпотенція і зниження лібідо, гінекомастія спостерігається значно рідше. З нефармакологічних побічних ефектів спостерігаються кардіоваскулярна токсичність (4-40% для CPA) і гепатотоксичність.

#### **Ципротерону ацетат (CPA)**

CPA є одним з перших антиандрогенів, дозволених до застосування. Цей препарат найчастіше використовується, проте є найменш вивченим. До цього часу залишається неясним і невирішеним ряд питань стосовно його застосування (адекватна доза препарату, ефективність при порівнянні з хірургічною та медикаментозною кастрацією).

Проведено тільки 1 рандомізоване дослідження з порівняння ефективності CPA та медикаментозної кастрації [30]. Хворі в групі А (з відсутністю протипоказань до терапії DES) рандомізовані на ГТ CPA, Госереліну або DES. Хворі в групі В (з наявністю протипоказань до проведення терапії DES) рандомізовані на терапію CPA або Гозереліну. У групі А, у хворих, які отримували ГТ CPA, відзначені найгірші показники загальної виживаності в порівнянні з пацієнтами, що отримували тільки Гозерелін (стратифікації хворих за чинниками прогнозу не проводилося).

Проведено ще 2 дослідження з оцінки ефективності монотерапії CPA: в одному з них не представлено даних про виживаність хворих [31], в іншому

використовувалася нестандартна комбінація препаратів - DES і медроксипрогестерону ацетат [32]. Таким чином, на підставі даних досліджень надзвичайно складно провести порівняння ефективності CPA та кастрації.

Оскільки не проведено жодного дослідження з підбору належної дози препарату, режим його дозування залишається неясним. Незважаючи на те, що період напіврозпаду CPA становить 30-40 год, але даний препарат призначають у режимі дво- або триразового прийому по 100 мг [33].

Єдиним опублікованим дослідженням з порівняння ефективності антиандрогенів в монотерапії є протокол № 30892 Європейської організації з вивчення і дослідження раку (EORTC), що включав 310 хворих на метастатичний РПЗ, рандомізованих на терапію CPA і флутаміду. За період спостереження 8,6 року не виявлено відмінностей загальної та пухлинно-специфічної виживаності, проте дослідженню не вистачило потужності для статистичного аналізу [34] (рівень достовірності 1b).

#### ***Мегестролу ацетат і медроксипрогестерону ацетат***

Відносно даних препаратів є дуже обмежена кількість інформації. Ранні дослідження щодо мегестролу ацетату продемонстрували симптоматичну та частково клінічну відповідь на лікування у первинних хворих, як розповсюдженим [35-37], так і гормонорефрактерним РПЗ [38]. Не відмічено значимої кореляції дози препарату і частоти відповіді на лікування [39]. Продемонстрована низька ефективність даних препаратів не дозволила рекомендувати їх в якості терапії першої і другої лінії у хворих РПЗ.

Єдиним проспективним рандомізованим дослідженням з оцінки ефективності медроксипрогестерону ацетату у хворих розповсюдженим (M0-1) РПЗ явилось EORTC 30761 [31], згадане вище, в якому 236 хворих рандомізовані на терапію CPA, DES і медроксипрогестерону ацетатом. Терапія медроксипрогестерону ацетатом показала набагато гірші результати при оцінці показників загальної і безрецидивної виживаності, ніж при призначенні CPA і DES.

#### ***15.3.2.2. Нестероїдні антиандрогени***

Нестероїдні антиандрогени не знижують концентрацію тестостерону, тому терапія даними препаратами не пов'язана зі зниженням якості життя, дозволяє зберегти статеву і фізичну активність пацієнтів, а також не супроводжується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини [40].

Оскільки не проведено жодного дослідження, яке б безпосередньо порівнювало переваги терапії тим чи іншим нестероїдним антиандрогеном в якості монотерапії, визнано, що всі 3 препарати володіють схожими побічними ефектами, такими як припливи, гінекомастія і болючість молочних залоз. Тим не менш, ряд досліджень продемонстрував меншу частоту розвитку небажаних нефармакологічних побічних ефектів у бікалутаміду, ніж у нілутаміду і флутаміду [41]. Дані препарати володіють деякою гепатотоксичністю, тому при їх призначенні необхідно контролювати рівень печінкових трансаміназ.

### ***Нілутамід***

Не існує жодного дослідження, яке безпосередньо порівнює ефективність терапії нілутамідом, кастрації або використання інших антиандрогенів [42]. Проведено тільки одне непорівняльне дослідження, що включило 26 хворих з метастатичним РПЗ, які отримували нілутамід в дозі 100 мг 3 рази на добу. Результати дослідження показали, що об'єктивну відповідь на лікування відзначено лише у 38,5% хворих, медіана беспрогресивної виживаності склала 9 міс., а медіана загальної виживаності - 23 міс. [43].

Велике рандомізоване дослідження, що включило 457 хворих метастатичним РПЗ, в порівнянні ефективності комбінації нілутаміду в дозі 300 мг/добу та орхієктомії проти орхієктомії і плацебо продемонструвало достовірні переваги у збільшенні показників загальної та пухлинно-специфічної виживаності в групі хворих, які отримували МАБ [44].

Нещодавно проведено ряд досліджень, які оцінили ефективність нілутаміду як ГТ другої лінії у хворих гормонорефрактерним РПЗ [45, 46]. Нефармакологічними побічними ефектами препарату виявилися зниження зорової адаптації у темряві, непереносимість алкоголю, нудота, гепатотоксичність та інтерстиціальний пневмоніт. Нілутамід не ліцензований для застосування в якості монотерапії.

***Коментар робочої групи: В Україні незареєстровані антиандрогени: стероїдний- мегестролу ацетат та нестероїдний або чистий – нілутамід.***

### ***Флутамід***

Флутамід став першим нестероїдним антиандрогеном, доступним для клінічного застосування і вивчався у якості препарату для монотерапії протягом 20 років. Однак, не проведено жодного дослідження з підбору належної дози препарату, як ефективною для досягнення об'єктивної відповіді (зниження рівня ПСА). Флутамід є препаратом-попередником активного метаболіту, період напіврозпаду даного метаболіту становить 5-6 год, таким чином, кратність прийому флутаміду становить 3 рази на добу для досягнення терапевтичних концентрацій метаболіту в плазмі крові. Рекомендована добова доза препарату становить 750 мг [33].

Ранні дослідження II фази продемонстрували ефективність флутаміду при призначенні у хворих розповсюдженим РПЗ. Основною перевагою препарату, доведеною в дослідженнях, стало збереження статевої функції, яке досягалося у 80% хворих при відсутності даних про статеву дисфункцію до початку терапії [47-50].

Проте дані результати не були підтверджені у великому дослідженні EORTC 30892 [34], за даними якого статеві функція зберігалася лише у 20% хворих за період спостереження до 7 років.

Незважаючи на те, що проведено низку досліджень III фази, їх результати важко інтерпретувати у зв'язку з низкою виниклих невідповідностей, таких як нестандартні комбінації препаратів, короткий період спостереження, а також недостатня потужність статистичного аналізу. З усіх досліджень, тільки в 2

рандомізованих протоколах III фази з порівняння ефективності монотерапії флутаміду та орхієктомії [51] або МАБ [52] у хворих розповсюдженим РПЗ наведені дані по виживаності хворих. За результатами обох досліджень не отримано достовірних відмінностей загальної виживаності при порівнянні ГТ флутаміду та орхієктомії для хворих з рівнем ПСА < 100 нг/мл [52]. У хворих з більш високим рівнем ПСА ефективність флутаміду була нижчою. Тим не менше, обом дослідженням не вистачило потужності для повноцінного статистичного аналізу. В даний час очікуються результати великого рандомізованого дослідження, що включало 700 хворих на метастатичний РПЗ, яких рандомізовано на терапію Флутамідом в дозі 250 мг 3 рази на добу і терапію в режимі МАБ [40]. Зареєстрованими нефармакологічними ефектами виявилися діарея та гепатотоксичність (іноді з летальним результатом).

### **Бікалутамід**

У ранніх дослідженнях з оцінки ефективності бікалутаміду використовували дозу препарату - 50 мг/добу, що була дозволена при використанні в режимі МАБ. Загальний аналіз цих досліджень показав, що незважаючи на ефективність застосування бікалутаміду, ГТ даним препаратом була менш ефективною, ніж кастрація, при порівнянні показників загальної виживаності [53]. Подальші дослідження з підбору дози препарату показали, що бікалутамід в дозі 150 мг/добу має рівну кастрації ефективність по ПСА-відповіді на терапію та хорошу переносимість [54]. Таким чином, використання бікалутаміду в дозі 150 мг/добу з'явилося предметом подальшого вивчення як у самостійному режимі, так і в комбінації з іншими методами терапії.

Порівняння ефективності ГТ бікалутамідом в дозі 150 мг/добу в якості самостійної терапії та медикаментозної або хірургічної кастрації проведено у двох великих дослідженнях з однотипним дизайном, що включали в загальній сукупності 1435 хворих місцево-розповсюдженим (M0) або метастатичним (M1) РПЗ [55]. Результати аналізу показали наступне:

- У хворих на метастатичний РПЗ загальна виживаність була вірогідно вищою в групі кастрації, тим не менш, відмінність показників медіани загальної виживаності в групах склала всього 6 тижнів [55]. Додатковий аналіз показав, що відмінності були достовірними тільки у хворих з високим (> 400 нг / мл) рівнем ПСА до початку терапії [56].

- У підгрупі хворих місцево-розповсюдженим РПЗ (n = 480) не зазначено достовірних відмінностей показників загальної виживаності [57]. Так, медіана загальної виживаності в групі хворих, які отримували бікалутамід, склала 63,5 міс, а в групі кастрації - 69,5 міс.

У двох інших менш масштабних дослідженнях зроблене порівняння ефективності бікалутаміду та ГТ в режимі МАБ. За результатами одного дослідження [58], що занесло 251 хворого розповсюдженим РПЗ, не відзначено достовірних розходжень показників загальної виживаності. За результатами іншого дослідження, у якому брали участь 220 хворих з M0 і M1, також не виявлено відмінностей виживання хворих у підгрупах з високо і помірно диференційованими пухлинами [59] (рівень достовірності 1b). Тим не менше, даним дослідженням не вистачило потужності для аналізу.

У програмі EPC (ранній РПЗ), що проводиться в даний час, до 3 різних досліджень однотипного дизайну з загальною кількістю хворих 8113, зроблене порівняння ГТ бікалутамідом в дозі 150 мг/добу та плацебо в якості ад'ювантної терапії після РПЕ, променевої терапії або динамічного спостереження у хворих локалізованим (T1-2 N0-x) та місцево-розповсюдженим (T3-4, будь-яка N або будь-яка T, N +) РПЗ.

Перший комбінований аналіз результатів дослідження показав, що за медіану періоду спостереження 3 роки ад'ювантна ГТ бікалутамідом знижує ризик прогресування захворювання на 42% у порівнянні з контрольною групою [60].

При медіані періоду спостереження 5,4 роки переваги терапії бікалутамідом відзначені тільки в підгрупі хворих з місцево-розповсюдженим (M0) РПЗ, а у хворих локалізованим РПЗ, навпаки, відмічена тенденція до погіршення показників загальної виживаності [61]. Більш того, результати, отримані при аналізі після досягнення медіани періоду спостереження 7,4 року, показали, що ад'ювантна ГТ бікалутамідом не призводить до поліпшення показників безрецидивної виживаності у хворих локалізованим РПЗ.

У групі хворих, яким проводилося динамічне спостереження, намітилася тенденція до погіршення показників виживаності (відношення ризиків - ОР - 1,16; 95% довірчий інтервал - ДІ - 0,99-1,37;  $p = 0,07$ ). Тим не менше, у хворих місцево-поширеним РПЗ ад'ювантна ГТ бікалутамідом достовірно покращувала показники виживаності, незалежно від основного методу лікування, яке застосовувалося

Схожі результати отримані у більш ранній серії спостережень [62]. ГТ бікалутамідом достовірно покращувала результати променевої терапії (ОР 0,65; 95% ДІ 0,44-0,95;  $p = 0,03$ ). Також відзначена тенденція до поліпшення показників загальної виживаності у хворих місцево-поширеним РПЗ в групі відстроченого лікування (динамічного спостереження) (ОР 0,81; 95% ДІ 0,66-1,01,  $p = 0,06$ ). У групі хворих, що перенесли РПЕ, не відзначено достовірних розходжень виживаності [61].

Незважаючи на те що програма EPC, яка включила в себе 3 дослідження, є однією з найбільших коли-небудь проведених дослідницьких програм у хворих РПЗ, чіткі висновки і висновки щодо результатів даного дослідження не завжди можливі [63]. Так, наприклад, 3 дослідження були згруповані для проведення аналізу, однак групи хворих, включених у кожне дослідження, були непорівняні (80% хворих, яким виконана РПЕ, в дослідженні 23 і лише 13% хворих, що перенесли РПЕ, в дослідженні 25). Тривалість терапії склала 2 роки в дослідженні 23 і тривало до прогресування захворювання в дослідженні 24 і 25. Перевага загальної виживаності, яку продемонстровано у групі хворих, що одержали променеве лікування, багато в чому характеризувалася зниженням респіраторних і кардіоваскулярних побічних ефектів, а не збільшенням пухлинно-специфічної виживаності, показники якої істотно відрізняються від таких, отриманих в інших дослідженнях з використанням ЛПРГ-аналогів [64]. Більше того, даним дослідженням не вистачило статистичної потужності при оцінці результатів терапії у хворих місцево-розповсюдженим РПЗ в порівнянні

з іншими орієнтованими дослідженнями, проведеними Volla [65] або Pilepich [66]. І нарешті, безпосередній аналіз результатів дослідження визначив результати, які суттєво відрізняються, такі ж, як і в дослідженні 23 (80% РПЕ і 19% ДПТ) [67]. За медіану періоду спостереження 7,7 року не виявлено переваг бікалутаміду у збільшенні показників безрецидивної виживаності (ОР 1,00; ДІ 0,84-1,19;  $p = 0,991$ ). Також не виявлено відмінностей показників загальної виживаності у групах. Навіть після стратифікації за групами ризику, відмінностей показників безрецидивної виживаності у групах з ад'ювантною ГТ бікалутамідом і без неї, не відзначено.

Оскільки в дослідженні EPC не проводилося анкетування хворих за допомогою опитувальників якості життя, оцінити дані результати неможливо. Єдині відомості про якість життя отримані тільки в обмеженій популяції хворих, з використанням нетрадиційного опитувальника. Достовірні переваги якості життя відзначені лише при оцінці рівня фізичної активності та статевого потягу (але не статевої функції!).

При порівнянні інших характеристик якості життя (біль, емоційний, психологічний статус, соціальна функція, обмеження активності та ін.) достовірних відмінностей з кастрацією не отримано [68]. Нагрубання і болючість молочних залоз також заслуговують на увагу, при проведенні терапії бікалутамідом, оскільки дані побічні ефекти були причиною припинення або скасування терапії у 16,4% хворих [69].

Тенденція (навіть статистично недостовірною) до зниження показників загальної виживаності при терапії бікалутамідом у групі відстроченого лікування (динамічного спостереження) хворих на локалізований РПЗ є чітким аргументом проти використання ГТ цим препаратом у хворих даної групи [61]. Причини даного факту залишаються нез'ясованими.

Багато питань щодо використання даного препарату залишаються дискусійними: наприклад, які практичні рекомендації після прогресування захворювання на фоні терапії бікалутамідом, оскільки результати досліджень стосовно цієї проблеми відсутні?

На закінчення слід зазначити, що терапія бікалутамідом у високих дозах (150 мг на добу) є альтернативою кастрації у хворих місцево-розповсюдженим РПЗ, а також у ретельно відібраних та інформованих хворих на метастатичний РПЗ з невисоким рівнем ПСА, проте не рекомендується у пацієнтів з локалізованим процесом. Очікувані переваги у якості життя при порівнянні з кастрацією далекі від того, щоб вважатися доведеними. До отриманих переваг виживаності ад'ювантною ГТ бікалутамідом у хворих місцевопоширеним РПЗ у групі променевої терапії слід ставитися з обережністю, оскільки всі 3 дослідження далекі від достатньої потужності статистичного аналізу в порівнянні з доведеною перевагою аналогів ЛГРГ в даній ситуації.

Основними нефармакологічними побічними ефектами ГТ бікалутамідом стали: гінекомастія (70%) та болючість молочних залоз (68%). Дані ефекти можуть бути нівельовані застосуванням антиестрогенів [70, 71], профілактичним опроміненням молочних залоз [72] або виконанням мастектомії [73].

### **15.3.3. Комбінована терапія**

#### **15.3.3.1. Максимальна андрогенна блокада**

Незважаючи на те що кастрація призводить до зниження рівня тестостерону до 95% від початкової, близько 5% андрогенів, що синтезуються наднирниковими залозами, продовжують метаболізуватися в дегідротестостерон в тканині ПЗ, стимулюючи ріст і розвиток нормальних і пухлинних клітин. В основі режиму МАБ лежить комбінований ефект застосування медикаментозної або хірургічної кастрації з одномоментним блокуванням андрогенових рецепторів ПЗ шляхом призначення антиандрогенів, що пригнічують дію позагонадних андрогенів на клітини ПЗ.

Проведено безліч досліджень з порівняння ефективності ГТ в режимі МАБ та монотерапії, що показали суперечливі результати. За даними більшості останніх оглядів та метааналізу, ефективність МАБ незначно (менше 5%) перевершує ГТ в монорежимі при медіані періоду спостереження 5 років (рівень достовірності 1a), хоча деякі великі дослідження, включені в аналіз, мали методологічні похибки [79]. В даний час питання про перевагу ГТ в режимі МАБ залишається дискусійним при застосуванні даного виду терапії у щоденній клінічній практиці. Переваги даного виду ГТ є обмеженими у хворих, які приймають нестероїдні антиандрогени, і починають визначатися тільки після закінчення 5-річного періоду спостереження.

Гастроінтестинальні, офтальмологічні, гематологічні побічні ефекти більш виражені в групі МАБ. ГТ аналогами ЛГРГ та нестероїдними антиандрогенами в монорежимі має оптимальні показники виживаності при збереженні якості життя хворих, хоча вартість терапії досягає 1 млн дол. США на рік у порівнянні з орхіектомією.

#### **15.3.3.2. Мінімальна андрогенна блокада (периферична андрогенна блокада)**

В основі даного методу ГТ лежить комбіноване застосування фінастериду та нестероїдного антиандрогену. Логічне обґрунтування даного методу терапії полягає в тому, що фінастерид призводить до зниження концентрації дегідротестостерону, що виділяється в ПЗ шляхом пригнічення ферменту 5 $\alpha$ -редуктази, у той час, як антиандрогени конкурентно блокують взаємодію андрогенів з рецепторами. В результаті проведена терапія не призводить до зниження концентрації тестостерону, що дозволяє зберегти статеву функцію та якість життя.

У ряді проведених дослідженнях II фази [80-84] показано, що комбінація антиандрогену і фінастериду, як при одночасному застосуванні, так і при чергуванні даних препаратів призводить до зниження рівня ПСА у хворих з розповсюдженим РПЗ та в разі виникнення біохімічного рецидиву після радикального лікування. Незважаючи на невелику кількість включених хворих та короткий період спостереження, у більшості хворих відзначено істотне зниження рівня ПСА (до 96% від початкового рівня). Останній аналіз одного з даних досліджень при більш тривалому періоді спостереження продемонстрував обнадійливі показники загальної 5-річної виживаності (65%),



виживаності до розвитку гормонорефрактерного раку (медіана - 48,6 міс) та тривалості часу до проведення кастрації (медіана - 37 міс). Продемонстровано, що комбінована терапія у цьому режимі може сприяти подовженню періоду часу до розвитку гормонорефрактерного РПЗ до 4 років [85]. В усіх перерахованих дослідженнях статеву функцію вдалося зберегти у 55-86% включених хворих.

Наведені результати роблять даний вид ГТ більш привабливим, особливо для тих хворих, у яких якість життя є найбільш значущим чинником. Проте даний вид терапії в даний час є експериментальним у зв'язку з незначною кількістю включених хворих та коротким періодом спостереження.

### ***15.3.3.3. Інтермітуюча та постійна ГТ***

З причин, які до цього часу залишаються неясними, тривала ГТ не призводить до повної елімінації пухлинних клітин у хворих РПЗ, і після закінчення певного періоду часу (зазвичай близько 24 міс) пухлинні клітини втрачають чутливість до проведеної ГТ, що призводить до прогресування захворювання та розвитку так званого гормонорефрактерного РПЗ. Експериментальні дослідження показують, що розвиток андрогеннезалежного РПЗ може початися відразу після призначення ГТ, співпадаючи з зупинкою андрогеніндукованої диференціації стовбурових клітин [86]. Таким чином, теоретичне обґрунтування інтермітуючої (переривчастої) ГТ засноване на можливому продовженні андрогенної чутливості клітин РПЗ за допомогою чергування фаз призначення ГТ і перерв між ними, у період яких зберігається пул андрогензалежних пухлинних клітин, який запобігає нестримній проліферації андрогеннезалежних клітин, тим самим сприяючи пролонгації фази андрогенозалежного РПЗ. Крім того, інтермітуюча ГТ має ще дві переваги - поліпшення якості життя хворих в період без призначення гормональних препаратів та зниження вартості проведеної терапії.

Кілька досліджень II фази продемонструвало спроможність концепції інтермітуючої ГТ у хворих на метастатичний РПЗ і у пацієнтів з наявністю біохімічного рецидиву. Ефективність терапії проявлялася зменшенням симптомів захворювання, так само як і при проведенні ГТ в режимі МАБ. Тим не менше, дані дослідження ще тривають і віддалені результати по виживаності та якості життя залишаються неповними [87]. Попередні результати досліджень III фази не визначили істотних відмінностей показників ефективності ГТ в режимі МАБ та інтермітуючій ГТ у хворих поширеним і рецидивуючим РПЗ після РПЕ [88-90].

У дослідження Південно-Західної онкологічної групи (SWOG 9346) включені 1134 хворих РПЗ зі стадією D2, які рандомізовані на групи постійної та інтермітуючої ГТ після 6-місячного індукційного курсу зі зниженням рівню ПСА < 4 нг/мл.

За даними попереднього аналізу, істотних відмінностей показників виживаності між групами не відзначено [88]. Показник зниження рівня ПСА < 0,2 нг/мл, < 4 нг/мл і > 4 нг / мл явився важливим прогностичним чинником при оцінці медіани виживаності хворих (13, 44 і 75 міс відповідно). В іншому

дослідженні інтермітуюча ГТ проводилася 75 хворим при досягненні рівня ПСА <4 нг/мл після індукційної фази протягом 9 місяців або при зниженні ПСА від вихідного рівня >90% [89]. При підвищенні рівня ПСА >20 нг/мл в період відміни ГТ знову відновлювали і проводили протягом 9 міс., потім цикл повторювали. За результатами дослідження 86% хворих живі при медіані періоду спостереження 134 міс. Медіана виживаності від моменту початку терапії склала 95 міс. 5-річна виживаність склала 100 і 70% для хворих на місцеворозповсюджений та метастатичний РПЗ.

Інше проспективне рандомізоване багатоцентрове дослідження включило 68 хворих з медіаною періоду спостереження 31 міс. [90]. У групі хворих, які отримували інтермітуючу ГТ медіана тривалості курсу терапії склала 9,5 міс, а медіана часу без проведення ГТ - 59,5%. Медіана частоти прогресування захворювання за 3 роки була достовірно нижчою у групі інтермітуючої ГТ (7%), ніж у групі постійної ГТ (38,9%). Таким чином, отримані дані свідчать про те, що ГТ в інтермітуючому режимі, принаймні, рівноцінна постійній ГТ при оцінці часу до розвитку гормонорефрактерного РПЗ. У ще одному дослідженні, проведеному у Німеччині, отримані схожі результати, проте воно мало недостатню потужність для статистичного аналізу та менший період спостереження [91].

Найбільш свіжі та переконливі дані представлені в 2007 р. в дослідженні Американського товариства клінічної онкології (ASCO) [92]. Дане проспективне дослідження включило 478 хворих РПЗ з M1 (40%) або N + (60%). Через 6 міс. після вступного курсу в режимі МАБ рандомізовано 335 хворих, які досягли рівня ПСА <4 нг/мл або при зниженні ПСА > 90% від вихідного значення. Середній рівень ПСА склав 158 нг/мл в групі інтермітуючої ГТ та 139 нг/мл у групі постійної ГТ. У групі інтермітуючої ГТ лікування відновлювали при рівні ПСА >10 нг/мл і припиняли при зниженні ПСА <4 нг/мл. Після медіани періоду спостереження 50,5 міс достовірних відмінностей показників безрецидивної виживаності в групах не зазначено (16,6 міс. у групі інтермітуючої ГТ і 11,5 міс. у групі постійної ГТ,  $p = 0,17$ ). У групі інтермітуючої ГТ 88% хворих не отримували терапії більше 50% від періоду часу спостереження, а концентрація тестостерону у даної групи хворих досягала нормальних значень в середньому через 70 днів після припинення лікування.

Нещодавно опубліковано ще одне дослідження з оцінки ефективності інтермітуючої ГТ, включаючи 129 хворих, в якому індукційна фаза становила 6 міс. ГТ в режимі МАБ з наступною оцінкою динаміки ПСА. Після медіани періоду спостереження 44,8 міс. не зазначено достовірних відмінностей показників загальної, безрецидивної та пухлинно-специфічної виживаності в групах інтермітуючої і безперервної ГТ [93].

Якість життя також істотно не відрізнялась в групах, за винятком того факту, що частота прийому анальгетиків та збереження еректильної функції були більшими в групі інтермітуючої ГТ.

Незважаючи на той факт, що інтермітуюча ГТ добре переноситься хворими і призводить до істотного поліпшення якості життя в період

припинення лікування, до теперішнього часу не отримано переконливих доказів того, що даний вид терапії сприяє подовженню періоду часу до розвитку гормонорефрактерного РПЗ [94-6] незалежно від того, що концентрація тестостерону нормалізується при проведенні інтермітуючої кастрації [97, 98]. Інші переваги даного виду ГТ, такі як зниження частоти демінералізації кісткової тканини [99] та збереження статевої функції [96] також є очікуваними, але недоведеними.

Слід брати до уваги той факт, що концепція інтермітуючої ГТ в даний час викликає більше питань, ніж вдається отримати відповідей, особливо при виборі кандидатів для проведення даного виду лікування [100, 101]. Крім того, емпіричними залишаються і часові рамки відновлення та припинення ГТ [100]. Тим не менш ряд ключових моментів є доведеними [102].

- В основі інтермітуючої ГТ лежить проведення переривчастої кастрації, тому в даних цілях можливо застосування тільки препаратів, що викликають медикаментозну кастрацію.

- Залишається неясним, чи можливе використання аналогів ЛГРГ в монорежимі, оскільки проведені дослідження ґрунтувалися на застосуванні МАБ.

- Тривалість індукційного курсу повинна становити 6 міс., інакше відновлення рівню тестостерону малоімовірне.

- Терапію слід припинити тільки за наявності всіх наступних критеріїв:

- Хворий повинен бути повністю проінформований про всі аспекти передбачуваного лікування;

- Відсутність ознак клінічного прогресування захворювання;

- Наявність відповіді на терапію у вигляді зниження рівня ПСА, встановленого емпірично, як  $<4$  нг/мл для хворих на метастатичний РПЗ та  $<0,5$  нг/мл для хворих з наявністю біохімічного рецидиву.

- Після індукційної фази повинно бути встановлено суворе динамічне спостереження за хворим з інтервалом 3 міс. (хворих з розповсюдженим РПЗ необхідно обстежувати частіше) з обов'язковим контролем рівня ПСА при однакових часових інтервалах та в одній і тій же лабораторії.

- Лікування повинно бути відновлено або у випадку клінічного прогресування захворювання, або при перевищенні емпірично встановленого гранично допустимого рівня ПСА ( $> 4$  нг/мл у хворих з відсутністю віддалених метастазів або  $> 10-5$  нг/мл у хворих генералізованим РПЗ).

- Таку ж терапію необхідно проводити впродовж принаймні 3 міс.

- Наступні цикли терапії слід проводити за тими ж правилами до появи перших ознак гормонорефрактерного РПЗ.

Таким чином, інтермітуюча ГТ може бути рекомендована при проведенні гормонального лікування хворим РПЗ в різних клінічних ситуаціях, а її статус в даний час уже не вважається дослідним (рівень достовірності 2).

#### 15.3.3.4. Негайна і відстрочена ГТ

Питання про оптимальний час призначення ГТ у хворих поширеним РПЗ в даний час є спірним і невирішеним. Особливо багато питань виникає при призначенні ГТ хворим місцево-розповсюдженим та асимптомним метастатичним РПЗ, чи сприяє негайна ГТ, призначена відразу після постановки діагнозу, збільшенню тривалості життя та поліпшенню його якості, в порівнянні з відстроченою ГТ, яку призначають при появі ознак клінічного прогресування? Дане питання також розглянуте у розділі 8.3.

Спірним це питання залишається внаслідок недостатньої кількості проведених великих рандомізованих досліджень, які стосуються даної проблеми, а також нераціональної методології проведених робіт: різномірні когорти включених хворих (місцево-розповсюдженим, метастатичним або N+), недостатня потужність статистичного аналізу, невелике число включених пацієнтів, різні схеми та методи проведеної ГТ та ін.

Беручи до уваги дані факти, слід зазначити, що рекомендації з вибору відстроченої або негайної ГТ засновані на даних 3 великих досліджень, одне з яких є метааналізом. Дослідження, проведене Агентством зі збереження та вивчення здоров'я, продемонструвало деякі переваги негайної ГТ у збільшенні виживаності хворих в окремих дослідженнях, в яких ГТ проводили в якості самостійного методу терапії, в той час як комбінований аналіз декількох досліджень не виявив ніяких достовірних відмінностей. Крім того, як показав ряд робіт, проведення відстроченої ГТ є економічно більш виправданим, оскільки вона не потрібна до виникнення симптомів захворювання [74, 103].

У великому метааналізі, проведеному Cochrane Library, що включало 4 найбільш повноцінних і достовірних дослідження (VACURG I і II [10, 11], дослідження MRC [104] і ECOG 7887 [105]), проведених в еру до широкого впровадження в клінічну практику ПСА-моніторингу, проведено порівняння ефективності негайної і відстроченої ГТ, що призначається хворим місцево-розповсюдженим РПЗ в якості самостійної терапії або в ад'ювантному режимі після РПЕ, але не ДПТ. Згідно з результатами проведеного аналізу, негайна ГТ істотно знижує ризик прогресування захворювання та розвитку пов'язаних з цим ускладнень, але не збільшує пухлинно-специфічну виживаність і незначно підвищує показники загальної виживаності з перевагою 5,5% у вигляді зниження абсолютного ризику смерті, значимість і достовірність якого не визначається по закінченню 10-річного періоду спостереження [106].

З 2002 р. твердження про необхідність негайної ГТ в усіх хворих з N+ після РПЕ все частіше піддається сумніву. Ряд робіт (розділ 9.7) свідчить, що наявність мікрометастазів не є рівноцінним масивному метастатичному ураженню лімфатичних вузлів, яке спостерігалось у хворих у дослідженні Messing і співавт. [107].

Нещодавно проведене дослідження SEER (Виживаність, Епідеміологія і Остаточні результати, проведене під егідою Національного інституту раку), для 719 хворих, знову підняло питання про дійсну роль негайної ад'ювантної ГТ у хворих з N+ після РПЕ [108].

В еру впровадження ПСА інше велике дослідження - EORTC 30891 [109] продемонструвало схожі результати з украй незначною перевагою загальної виживаності та відсутністю переваг при порівнянні показників пухлинно-специфічної виживаності. Таким чином, достовірні переваги застосування негайної ГТ можуть бути відзначені лише у молодих хворих з високим рівнем ПСА.

На підставі результатів оглядів літератури останні рекомендації ASCO відносно ГТ хворих на метастатичний, місцево-розповсюджений або рецидивуючий РПЗ з відсутністю клінічної симптоматики декларують, що в даний час не може бути винесено жодних чітких рекомендацій щодо термінів початку ГТ до тогочасу, доки не будуть доступні результати великих сучасних рандомізованих досліджень, що використовують стандартизовані концепції проведення біохімічних тестів та терміни динамічного спостереження [110].

На підставі великих метааналізів показано, що терапія є економічно виправданою, коли її проводять з моменту появи клінічних симптомів захворювання.

Негайна монотерапія антиандрогенами не приводить до поліпшення віддалених результатів у хворих локалізованим РПЗ, а доцільність її застосування в якості ад'ювантної терапії після ДПТ є дискусійною. Дана проблема обговорювалася в розділі 12.3.2.2 в концепції дослідження EPCP.

Як показано низкою великих досліджень, у хворих локалізованим та місцеворозповсюдженим РПЗ з відсутністю клінічної симптоматики та отримуючих променеве лікування, проведення негайної супутньої або ад'ювантної ГТ сприяє подовженню періоду часу до прогресування захворювання, а також показників загальної виживаності в порівнянні з такими у групі пацієнтів, які отримують тільки променеве лікування і ГТ після прогресування захворювання [111-114] (рівень достовірності 1b).

#### 15.4. Показання до проведення ГТ

Таблиця 16. Показання до проведення ГТ

ГТ	Переваги	Рівень достовірності
Показання до проведення кастраційної терапії		
М1 з наявністю симптомів захворювання	Полегшення симптомів захворювання і попередження розвитку важких ускладнень (компресія спинного мозку, обструкція сечоводів, спонтанні переломи, поява позакісткових метастазів)	1
	Навіть при відсутності рандомізованих досліджень даний метод терапії є загальновизнаним стандартом в даній ситуації	1
М1 з відсутністю симптомів	Негайна кастрація дозволяє попередити розвиток симптомів захворювання та виникнення пов'язаних з цим	1b

захворювання	ускладнень [104] Ретельний динамічний нагляд може бути проведений в рамках клінічних досліджень у добре інформованих хворих	3
N+	Негайна кастрація підвищує показники безрецидивної та загальної виживаності [105] Необхідність проведення негайної ГТ підлягає сумніву в хворих з наявністю мікрометастазів після виконання розширеної лімфодисекції [115]	1b 3
Місцево-розповсюджений РПЗ M0	Негайна кастрація збільшує показники безрецидивної виживаності [116]	1b
Місцево-розповсюджений РПЗ з наявністю симптомів захворювання	[116]	4
Місцево-розповсюджений РПЗ після лікування	Хворі РПЗ з високим ризиком по класифікації d'Amico: комбінована та пролонгована ГТ Хворі РПЗ з проміжним ризиком променевого лікування : При СВД < 75 Гр — 6 міс ГТ При СВД > 75 Гр — необхідність проведення ад'ювантної ГТ сумнівна	1 1b 2
Хворі місцево-розповсюдженим РПЗ з відсутністю симптомів захворювання, яким неможливо проведення місцевого лікування	Призначення негайної ГТ сприяє незначному покращенню показників загальної виживаності при відсутності ефекту на пухлинно-специфічну виживаність [109]	1
Показання до терапії антиандрогенами		
Короткочасне призначення	Запобігання розвитку феномену спалаху у хворих метастатичним РПЗ, що отримують терапію аналогами ЛГРГ [117, 118]	1b
Монотерапія нестероїдними антиандрогенами	Як альтернатива кастрації у хворих місцево-розповсюдженим РПЗ (Т3—4, будь-яка N чи будь-яка T, N+) Не показана в якості самостійної терапії у хворих локалізованим РПЗ Комбінація з променевою терапією: немає чітких рекомендацій на даний час Комбінація з хірургічним лікуванням не показана	2

### 15.5. Протипокази до різних видів терапії

Таблиця 17. Протипокази до різних видів терапії.

Вид гормональної терапії	Протипокази
Білатеральна орхіектомія	Небажання пацієнта
Естрогени	Серцево-судинні захворювання в анамнезі
ЛГРГ-аналоги в монотерапії	Хворі метастатичним РПЗ з високою вірогідністю розвитку феномену спалаху
Антиандрогени	Локалізований РПЗ в якості самостійної терапії. Патологія печінки в анамнезі

### 15.6. Прогноз

Прогноз і результат захворювання залежать від стадії захворювання та диференціації пухлини на момент постановки діагнозу.

У хворих на РПЗ з наявністю віддалених метастазів медіана загальної виживаності становить 28-53 міс.[74], тільки 7% хворих даної групи при проведенні ГТ живуть 10 років і більше [119]. Виживання у цьому випадку залежить від рівня ПСА, диференціації пухлини за шкалою Глісона, поширеності метастатичного ураження, а також наявності кісткових симптомів на момент постановки діагнозу. У хворих місцево-розповсюдженим РПЗ медіана загальної виживаності, як правило, перевищує 10 років [75].

### 15.7. Побічні ефекти, якість життя і вартість ГТ

Багато хворих, яким показано проведення ГТ, на момент постановки діагнозу досить молоді і є повністю сексуально активними, тому якість життя є важливим аспектом при проведенні терапії. Беручи до уваги даний факт, проведення монотерапії нестероїдними антиандрогенами (бікалутамід) останнім часом стає все більш поширеним методом гормонального впливу, оскільки дозволяє зберегти концентрацію тестостерону на нормальному рівні і суттєво не знижує якість життя.

#### 15.7.1. Побічні ефекти

Безліч побічних ефектів ГТ стали відомими з моменту запровадження її в клінічну практику. Багато з них вкрай негативно позначаються на якості життя, особливо у молодих хворих, у той час, як інші небажані явища терапії більш актуальні в старечому віці, особливо у хворих з серцево-судинною патологією.

Такі побічні ефекти, як зниження лібідо і еректильна дисфункція, є одними з найбільш відомих при проведенні ГТ.

Припливи, ймовірно, є найбільш частим побічним ефектом ГТ. Як правило, даний побічний ефект розвивається через 3 міс після початку ГТ, зберігається протягом усього періоду її проведення й суттєво знижує якість життя [120]. З метою зняття даного ефекту застосовують гормональний вплив та антидепресанти.

Модулятори естрогенових рецепторів або естрогени в низьких дозах (0,5-1 мг/добу), такі як DES, знижують частоту їх виникнення та вираженість, проте асоційовані з ризиком кардіоваскулярної токсичності [121].

Фітоестрогени, виділені з сої, застосовуються для терапії припливів у хворих на рак молочної залози, проте їх ефективність до теперішнього часу не оцінена у чоловіків [122]. Терапія, заснована на застосуванні прогестерону (мегестролу ацетат, медроксипрогестерону ацетат і СРА), також продемонструвала свою ефективність, приводячи до полегшення симптомів у 80% хворих, які отримували СРА [123] або хлормадинон [124].

Антидепресанти також можуть бути ефективні. Так, венлафаксин (неспецифічний селективний інгібітор зворотнього поглинання норадреналіну і серотоніну) показав свою ефективність у хворих на рак молочної залози, у той час, як селективний інгібітор зворотнього поглинання сертраліну є більш ефективним у чоловіків [125].

Також вивчалися і інші препарати і методи, включаючи хлонідін і вераліпрід, і навіть акупунктура [126]. З урахуванням зниження вираженості припливів навіть при прийомі плацебо на 30% [127] зовсім невелика кількість препаратів підтвердило свою ефективність у зменшенні припливів. Існує недостатнє число великих рандомізованих проспективних досліджень, присвячених даній проблемі.

Також досить часто в літературі описуються й інші побічні ефекти при проведенні ГТ. Серед них: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопороз, ожиріння, зменшення м'язової маси, метаболічний синдром, ліпідні порушення та резистентність до інсуліну, діабет, серцево-судинні захворювання [128].

При досить тривалому застосуванні ГТ може викликати остеопороз і тим самим сприяти виникненню неметастатичних переломів. Це сприяє підвищенню відносного ризику спонтанних переломів до 45% [129]. Дане ускладнення є досить серйозним, оскільки перелом стегна у чоловіків достовірно асоційований зі збільшенням ризику смерті [130]. Для профілактики даного ускладнення застосовують дозовані фізичні навантаження та дієту збагачену продуктами харчування, що містять кальцій.

Нещодавно продемонстровано, що застосування бісфосфонатів (памідронат, алендронат і золедренова кислота) сприяють профілактиці остеопорозу та підвищують мінеральну щільність кісткової тканини стегна і хребта до 7% на рік. Оптимальний режим при терапії золедреновою кислотою до цього часу залишається неясним.



За даними одного дослідження, препарат рекомендують вводити з інтервалом - 1 раз кожні 4 тижні [131], у той час, як в іншому - при інфузії 1 раз на рік - відзначені зіставні результати [132]. Встановлення адекватного режиму дозування є вкрай важливим фактом, оскільки таке грізне ускладнення терапії бісфосфонатами, як остеонекроз нижньої щелепи, може бути пов'язано з призначеною дозою та тривалістю лікування [133].

Перед початком тривалої ГТ з хворим необхідно провести бесіду про важливість зміни способу життя - обмеження паління, вживання алкоголю, збільшення фізичної активності а також зниження маси тіла. Точне визначення щільності кісткової тканини за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (денситометрії) необхідно всім хворим перед початком тривалої ГТ. Низький на початку коефіцієнт мінеральної щільності (коефіцієнт T вище 2,5 або вище 1 за наявності інших факторів ризику) свідчить про високий ризик виникнення неметастатичних переломів, що диктує необхідність початку превентивної терапії бісфосфонатами.

Ожиріння та зниження м'язевої маси також спостерігаються досить часто і, як правило, виникають протягом першого року з моменту початку ГТ. Збільшення жирової маси, як правило, досягає 10%, а зниження м'язевої маси - 3% [134]. Обидва ці побічні ефекти самі по собі підвищують ризик спонтанних переломів.

Ліпідні порушення, як правило, виникають на 3-му місяці терапії [135]. ГТ також призводить до зниження чутливості до інсуліну, що викликає підвищення рівню інсуліну плазми натще [135] і є ознакою інсулінової резистентності. Фізичні вправи і збільшення фізичного навантаження сприяють профілактиці розвитку даного ускладнення.

Метаболічний синдром проявляється у зростанні різних факторів ризику, наприклад кардіоваскулярної патології та часто асоційований з резистентністю до інсуліну. Даний синдром включає:

- окружність талії > 102 см;
- рівень тригліцеридів > 1,7 ммоль / л;
- артеріальний тиск > 130/80 мм рт. ст.;
- ліпопротеїди високої щільності < 1 ммоль / л;
- глікемію > 6,1 ммоль / л.

Даний синдром часто спостерігається при тривалій ГТ у порівнянні з пацієнтами, що не отримують гормонального лікування [136].

За даними ряду досліджень, тривала ГТ часто провокує виникнення цукрового діабету, інфаркту міокарду [137] та збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань на 20% через рік після початку терапії [138]. Останній аналіз дослідження RTOG 92-02 підтвердив той факт, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань зростає у хворих, які отримують ГТ, без видимого взаємозв'язку з тривалістю лікування [139]. Однак це твердження в подальшому піддалося сумніву, оскільки дослідження RTOG 8610 [140], EORTC 30891 [109] і EORTC 22863 [64] не показали істотного збільшення показників смертності від кардіоваскулярних захворювань при призначенні ГТ.

Таким чином, навіть короткочасне призначення ГТ протягом 6 міс. - може бути менш асоційоване з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, хоча дані про підвищення ризику смертності від подібних ускладнень суперечливі. З метою профілактики розвитку даних ускладнень рекомендують утримання від куріння, фізичні вправи та зниження маси тіла.

***Коментар робочої групи:** фітоестроген виділений з сої - хлормадінон та препарати: хлонідін і вераліпрід в Україні незареєстровані.*

### **15.7.2. Якість життя**

Дані про якість життя при проведенні ГТ мізерні, оскільки відсутня достатня кількість достовірних і доказових досліджень, проведених у даному напрямку. Єдиним достовірним великим рандомізованим дослідженням є подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження, що включало 739 хворих на метастатичний РПЗ, і порівнювало ефективність орхієктомії в комбінації з флутамідом та орхієктомії з плацебо. Якість життя оцінювали протягом перших 6 міс. від початку терапії. Дослідження показало, що комбіноване лікування достовірно асоційоване з більш низькою якістю життя. З найбільшою частотою в групі флутаміду відзначені діарея і погіршення емоційно-психологічного статусу [141].

Інше проспективне нерандомізоване дослідження, включало 144 хворих місцево-розповсюдженим або рецидивуючим РПЗ після локального лікування, показало, що в групі хворих, які отримували негайну ГТ (білатеральну орхієктомію, медикаментозну кастрацію аналогами ЛГРГ або МАБ), якість життя була достовірно нижчою (побічні ефекти ГТ включали нудоту, депресію та зниження фізичної активності), ніж у групі хворих, які отримували відстрочене лікування (рівень достовірності 2a) [142].

Ще в одному ретроспективному нерандомізованому дослідженні, що включало 431 хворого на РПЗ, що отримували ГТ аналогами ЛГРГ або орхієктомію, оцінювали якість життя пацієнтів протягом 12 міс. лікування. Хворі, які отримували терапію аналогами ЛГРГ, відзначали більший емоційний дискомфорт і меншу впевненість в ефективності проведеного дослідження, ніж пацієнти в групі орхієктомії. Як показало дослідження, стадія РПЗ на момент встановлення діагнозу достовірно не корелювала з результатом лікування. Тим не менше даним дослідженням не вистачило статистичної потужності для аналізу (рівень достовірності 2a) [143].

Нещодавно проведене невелике рандомізоване контрольоване дослідження оцінило якість життя хворих нелокалізованим РПЗ, що отримували лейпрорелін, гoserelin, CРА, а також не отримували ГТ протягом 1 року. Статова та когнітивна функції істотно знижувалися при проведенні ГТ в усіх групах, в той час, як емоційний дискомфорт істотно зростав у групі хворих, які отримували CРА або не отримували ніякого лікування (рівень достовірності 1b) [144].

Інтермітуюча ГТ може сприяти поліпшенню якості життя хворих в період відсутності лікування, коли рівень тестостерону нормалізується. Тим не менш, недостатня кількість досліджень не дозволяє ствердно говорити про даний факт.

Якість життя при ГТ аналогами ЛГРГ, у порівнянні з монотерапією бікалутамідом оцінювали з використанням анкет, що включають 10 основних характеристик (лібідо, статеву функцію, фізичну активність, емоційний статус, повсякденну життєдіяльність, соціальну функцію, обмеження активності, біль, необхідність тривалого перебування у ліжку і загальний стан здоров'я). Роздільний аналіз, проведений для хворих з наявністю або відсутністю віддалених метастазів за період спостереження 12 міс. показав, що у групі бікалутаміду якість життя щодо фізичної активності та лібідо (але не статевої функції) була достовірно вищою, ніж у хворих, яким проводили кастрацію (рівень достовірності 1b) [57].

Подальший аналіз, що охопив тільки пацієнтів зі збереженим статевим потягом на момент включення в дослідження, встановив, що у групі хворих, які отримували бікалутамід 150 мг/добу, достовірно більша кількість пацієнтів зберегла статевий потяг на дотерапевтичному рівні, ніж у групі хворих, яким проводили кастрацію [ 145, 146].

Дані щодо якості життя також доступні з дослідження Voccardo і співавт. [147] і підтверджують результати двох більш масштабних досліджень, що свідчать про те, що ГТ бікалутамідом дозволяє зберегти лібідо та статеву функцію у більшості пацієнтів.

Більш того, нещодавно проведене невелике проспективне рандомізоване дослідження, що включало 103 хворих локалізованим або місцево-розповсюдженим РПЗ, що отримували бікалутамід 150 мг на добу або медикаментозну кастрацію, встановило, що після 96 тиж. ГТ бікалутамідом визначається збереження мінеральної щільності кісткової тканини (рівень достовірності 1b) [ 148].

Найбільш частими побічними ефектами монотерапії нестероїдними антиандрогенами є гінекомастія та болючість молочних залоз, що є причиною дисбалансу концентрації андрогенів та естрогенів у тканинах молочної залози. У дослідженнях бікалутаміду дані побічні ефекти спостерігалися з частотою від 66 до 73% і призвели до відміни терапії у 16,4% хворих.

### ***15.7.3. Вартість різних режимів ГТ***

Нещодавно проведені метааналіз та огляд літератури, що оцінили собівартість і економічну ефективність різних видів ГТ (орхіектомія, DES, терапію аналогами ЛГРГ, монотерапію нестероїдними антиандрогенами і МАБ).

Для проведення аналізу розроблено статистичну модель, в основі якої «ідеальним» кандидатом для проведення ГТ визнаний 65-річний хворий з клінічно значущим рецидивуючим РПЗ після проведення місцевого лікування з

відсутністю віддалених метастазів і можливістю проведення динамічного спостереження протягом 20 років. Проведений аналіз показав, що для чоловіків, які згодні на виконання орхіектомії і яким вона не протипоказана, хірургічна кастрація є найбільш економічно вигідним методом ГТ, яка надає оптимальні результати тривалості життя при витрачених фінансових вкладеннях. У той же час МАБ виявилася найбільш витратним методом гормонального впливу, що надає мінімальні переваги виживаності перед кастрацією. Крім того, ГТ найбільш економічно виправдана і ефективна, а також значно покращує якість життя у хворих на метастатичний РПЗ з наявністю симптомів захворювання (рівень достовірності 1a) [103].

На завершення слід зазначити, що після початку ГТ і у випадку відповіді на лікування (розділ 11.3.3) може бути рекомендовано призначення інтермітуючої ГТ з метою зниження вартості лікування.

### **15.8. Заключення**

Паліативна гормональна терапія є стандартною терапією першої лінії для пацієнтів із місцево-розповсюдженим, розповсюдженим, метастатичним, рецидивним або прогресуючим РПЗ та включає в себе: хірургічну чи медикаментозну кастрацію, протиандрогенну терапію чи поєднання обох.

Показанням до її застосування є:

- поєднання з променевою терапією, у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ проміжного ризику тривалістю 4-6 місяців;
- поєднання з променевою терапією, у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ високого ризику тривалістю 24-36 місяців;
- в ад'ювантному режимі у пацієнтів з множинними метастазами в регіональні лімфовузли після радикального лікування, або у пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених метастазів (Глісон  $\geq 8$ , час подвоєння PSA  $< 12$  міс.);
- в ад'ювантному режимі при біохімічному рецидиві у пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених метастазів (Глісон  $\geq 8$ , час подвоєння PSA  $< 12$  міс.);
- метастатичний РПЗ (рекомендовано застосування антиандрогенів в усіх пацієнтів за 2-7 днів до призначення агоністів ЛГ-РГ)

**Коментар робочої групи:** Для оптимального застосування гормональної терапії необхідна згода як пацієнта, так і лікаря

### **15.9. Література**

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;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;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;2(1):125—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/48206>
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5- $\alpha$ -reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994;152(2 Pt 1):433—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516976>
6. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;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;61(2):143—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>
8. Melton LJ 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956—2000. *Mayo Clinic Proc* 2001;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;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;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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046698>
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;170(5):1703—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759>
13. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer - Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):405—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623503>
14. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J; SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the

Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528>

15. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391> 88 Update march 2009

16. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chingwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000;85(9):1069—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697>

17. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, Hubert A, Tochner Z, Gabizon A. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO* 2000. *J Clin Oncol* 2000;349:1372A.

18. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Singletherapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;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;62(2):207—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893320>

20. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000;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;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;164(3 Pt 1):726—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953134>

24. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>

25. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711355>

26. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4):1670—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385>

27. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>
28. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker - results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):805—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538469>
29. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91(5):455—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603397>
30. 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>
31. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996;29(1):47—54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821690>
32. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136(3):624—31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2942707>
33. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(5):405—17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592622>
34. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven F, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45(4):457—64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
35. 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>
36. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978;12(5):537—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/153029>
37. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossof A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985;12(1 Suppl 1):36—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3975650>
38. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshitl H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally

refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66(4):655—8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2201425>

39. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer and Leukemia Group B Study 9181. *Cancer* 2000;88(4):825—34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>

40. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60 (3 Suppl.1):64—71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>

41. 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>

42. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997;31(12):66—75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>

43. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991;146(2):377—81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>

44. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997;158(1):160—3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186345>

45. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001;58(6):1016—20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744479>

46. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003;169(5):1742—44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686822>

47. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981;53(2):152—3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237048>

48. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54(4):744—50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378356>

49. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59(2): 156—8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3828712>

50. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):13—8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948117>



51. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. SIU 23<sup>rd</sup> Congress 1994:354A. <http://www.siu-urology.org/>

52. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Fraysse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32(4):391—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412794>

53. Tyrrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10—200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998;33(1):39—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471040>

54. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999;39(1):47—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221266>

55. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447—56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643663>

56. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 1999;4(4):196—203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497018>

57. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000;164(5):1579—82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708>

58. 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.

59. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002;42(5):481—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429158>

60. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1865—70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>

61. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard

care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97(2):247—54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>

62. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, Hetherington J, Pina F, Heyns CF, Navani S, Armstrong J. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early nonmetastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1):87—93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102802>

63. 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> Update march 2009 91

64. Bolla L, Collette G, Van Tienhoven P, Warde JB, Dubois RO, Mirimanoff G, Storme J, Bernier, Kuten A, Pie'rart M. Ten Year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study. *Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 50th Annual Meeting. Int Journal Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1 Suppl 1):S30—S31(abstr. 65).

65. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>

66. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>

67. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Bernstein G, Morris C, Armstrong J. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006;176(1):75—80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753373>

68. Iversen P. Orchidectomy and oestrogen therapy revisited. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):7—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854189>

69. 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;132(Suppl 1):S7—S16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>

70. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganeli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):808—15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681525>

71. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, Morris T, Navani S. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebocontrolled, dose-response study. *Eur Urol* 2007;52(1):106—14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270340>

72. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynaecomastia caused by antiandrogen monotherapy. *Lancet Oncol* 2003;4(1):30—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517537>

73. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, Canghai PV, Keuppens F, Colombeau P, Morris T, Garside L. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(5):587—92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826748>

74. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment No. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012, May 1999, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.5028>

75. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491—8. [No authors listed.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>

76. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:D001526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>

77. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57(4):727—32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1130639192> Update march 2009

78. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(2):361—76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124837>

79. Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001;48(1):29—39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684>

80. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995;154(5):1645—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563310>

81. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996;78(6):907—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014718>

82. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;48(6):901—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973674>
83. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997;49(6):913—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187700>
84. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schroder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999;40(2):105—14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386471>
85. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003;62(1):99—104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837431>
86. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275—82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
87. Pether M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93(3):258—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764118>
88. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
89. Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chinegwundoh F, Philp T, Hines J, Oliver RT. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117—22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331894>
90. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrienne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163—71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046691>
91. Tunn UW, Canepa G, Hillger H, Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with PSArelapse after radical prostatectomy - final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial, AUO study AP 06/95, EC 507. *American Urological Association* 2007, abstr 600. [http://www.auanet.org/content/press/press\\_releases/article.cfm?articleNo=18](http://www.auanet.org/content/press/press_releases/article.cfm?articleNo=18)
92. Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Russel C, Altwein J. Randomised prospective study of intermittent versus

continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;Part 1;25(18S):(abstr 5015).  
[http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=47&abstractID=33936](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33936)

93. Irani J, Celhay O, Hubert J, Bladou F, Ragni E, Trape G, Dore B; Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):382—91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339475>

94. Sato N, Akakura K, Isaka S, Nakatsu H, Tanaka M, Ito H, Masai M; Chiba Prostate Study Group. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004 Aug;64(2):341—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302491>

95. Spry NA, Kristjanson L, Hooton B, Hayden L, Neerhut G, Gurney H, Corica T, Korbel E, Weinstein S, McCaul K. Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1083—92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632343>

96. Calais da Silva FE, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, Oliver RT, Antoniou N, Pastidis S, Robertson C, Queimadelos M. Evaluation of quality-of-life side effects and duration of therapy in a phase III study of intermittent monotherapy versus continuous combined androgen deprivation. *ASCO Annual Meeting Proceedings J Clin Oncol* 2008;26(15S):(abstr 5064).  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/5064?maxtoshow=&HITS=20&hits=20&RESULTFORMAT=&fulltext=Calais+da+Silva&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5064?maxtoshow=&HITS=20&hits=20&RESULTFORMAT=&fulltext=Calais+da+Silva&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT)

97. Mottet N, Lucas C, Sene E, Avances C, Maubach L, Wolff JM. Intermittent androgen castration: a biological reality during intermittent treatment in metastatic prostate cancer? *Urol Int* 2005;75(3): 204—8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16215305>

98. Gulley JL, Figg WD, Steinberg SM, Carter J, Sartor O, Higano CS, Petrylak DP, Chatta G, Hussain MH, Dahut WL. A prospective analysis of the time to normalization of serum androgens following 6 months of androgen deprivation therapy in patients on a randomized phase III clinical trial using limited hormonal therapy. *J Urol* 2005;173(5):1567—71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821487>

99. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004;64(6):1182—6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194>

100. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007;99(5):1056—65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346277>

101. Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S, Ala-Opas M, Taari K, Tammela TL; FinnProstate Group. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008;180(3):915—9; discussion 919—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635219>
102. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galetti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(4):738—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662079>
103. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(21):1731—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
104. 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;79(2):235—46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/905247>
105. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
106. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
107. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(2):344—52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
108. Wong Y, Freedland S, Hudes G, Mitra N, Montagnet C, Armstrong K. Androgen deprivation therapy (ADT) for node positive prostate cancer. *ASCO Annual Meeting 2007;Part 1;25(18S):(abstr 5061)*.
109. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868—76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
110. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2927—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>
111. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer

with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159(6):2030—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598512>

112. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85—31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):937—46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>

113. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>

114. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92—102. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>

115. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166(6):2208—15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>

116. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N. Management of locally advanced prostate cancer. A European consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187—94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>

117. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulonguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989;321(7):413—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503723>

118. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419—24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503724>

119. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(1):41—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046683>

120. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, Vaughn DJ, Coyne JC; University of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, PA. The influence of fatigue and hot flashes on the quality of life in prostate cancer patients. ASCO Annual Meeting, 12—15 May 2001, San Francisco, USA, p. 1594. <http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/>

121. Steiner MS, Raghov S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol.* 2003;21(1):31—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756492> Update march 2009 95
122. Smith MR. Complementary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15(3):559—71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525297>
123. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Doubleblind cross-over trial. *Lancet* 1983;2(8363):1336—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6139671>
124. Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, Yura M, Kusaba Y, Hayashi M, Iwasaki S, Hakariya H, Hara T, Kanetake H. Hot Flashes During Androgen Deprivation Therapy With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Combined With Steroidal or Nonsteroidal Antiandrogen for Prostate Cancer. *Urology* 2008;25 Nov. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038426>
125. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ Jr, Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162(1):98—102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379749>
126. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, Petersson B, Hammar M. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer - a prospective multicenter study with longterm follow-up. *Eur Urol* 2008; 14 Feb. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761>
127. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19(23):4280—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510>
128. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009;55(1):62—75.
129. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):136—9; discussion 139. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>
130. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(3):283—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054>
131. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169(6):2008—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>
132. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1038—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>



133. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7(6):508—14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501>
134. 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>
135. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1305—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
136. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3979—83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
137. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448—56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>
138. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS; and the Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493—500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815>
139. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54(4):816—23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>
140. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and externalbeam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4): 585—91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
141. Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughan ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4 Pt 1):535—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792913>
142. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Einsenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(20):1537—44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790546>
143. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163(6):1743-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
144. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3750—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098>

145. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004;93(7):975—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142146>

146. 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;87(1):47—56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1112199>

147. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditunno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2027—38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254>

148. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2272—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801> Update march 2009 97

**16. Короткі рекомендації щодо первинного лікування раку передміхурової залози**

Стадія	Лікування	Показання	Ступінь достовірності
T1a	Уважне вичікування	Стандарт лікування при аденокарциномі Глісон $\leq 6$ чи 7 та очікуваній тривалості життя більше 10 років	B
	Активне спостереження	Хворим з тривалістю життя $> 10$ років, рекомендовано рестадіювання з ТрУЗД та біопсією передміхурової залози	B
	Радикальна простатектомія	Молодим пацієнтам з очікуваною довгою тривалістю життя, особливо при аденокарциномі Глісон $\geq 7$	B
	Променева терапія	Молодим пацієнтам з очікуваною довгою тривалістю життя, особливо при низько диференційованій пухлині Вищий ризик ускладнень після ТУР простати, особливо після інтерстиційної радіотерапії	B
	Гормональна	Не рекомендується	A

Стадія	Лікування	Показання	Ступінь достовірності
	терапія		
	Комбіноване лікування	Не рекомендується	C
T1b – T2b	Активне спостереження	Пацієнтам із cT1c – cT2a стадією, ПСА < 10нг/мл, Глісон $\leq 6$ , $\leq 2$ позитивних стовпчика при біопсії, $\leq 50\%$ стовпчика займає пухлина	B
	Радикальна простатектомія	Пацієнтам із pT1a стадією	A
		Стандарт лікування пацієнтів із очікуваною тривалістю життя більше 10 років, які погоджуються на пов'язані з лікуванням ускладненнями	
	Променева терапія	Пацієнтам із очікуваною тривалістю життя більше 10 років, які погоджуються на пов'язані з лікуванням ускладненнями	B
		Пацієнтам із протипоказаннями до хірургії	
		Пацієнтам із низько диференційованою пухлиною, очікуваною тривалістю життя 5-10 років (рекомендована комбінована терапія, див. нижче)	
	Брахітерапія	Низькі дози брахітерапії у пацієнтів низького ризику раку простати, при об'ємі простати $\leq 50$ мл та I-PSS $\leq 12$	B
	Гормональна терапія	Паліативна терапія для хворих з вираженою симптоматикою, яким не можна провести радикальне лікування	C
Антиандрогени асоційовані з гіршими результатами лікування у порівнянні з «активним спостереженням» їх призначення не рекомендується		A	
Комбіноване	Хворим високого ризику	A	

Стадія	Лікування	Показання	Ступінь достовірності
	лікування	неoad'ювантна гормональна терапія та супутня гормональна терапія + променева терапія підвищують показники загальної виживаності	
Т3 – Т4	Активне спостереження	Хворим з високо- та помірно диференційованою пухлиною Т3 стадії із відсутністю симптоматики та очікуваною тривалістю життя < 10 років, які не підлягають локальній терапії	С
	Радикальна простатектомія	Відібраним хворим Т3а стадії, ПСА < 20 нг/мл, сума балів по Глісону ≤ 8 та очікуваною тривалістю життя більше 10 років.	С
		Пацієнти повинні бути проінформовані, що радикальна простатектомія пов'язана із підвищеним ризиком позитивного хірургічного краю, поганою гістологією та метастазами у лімфовузлах, з приводу чого необхідністю ад'ювантної терапії (променевої чи антиандрогенної депривації)	
	Променева терапія	Хворим із Т3 стадією та очікуваною тривалістю життя менше 5-10 років. Оптимальною є доза > 70 Гр. Комбінація з гормональною терапією рекомендується (див. нижче)	А
Гормональна терапія	Хворим з симптомами захворювання, Т3-Т4 стадії, високий рівень ПСА (> 25-50 нг / мл), час подвоєння ПСА < 1 року.	А	

Стадія	Лікування	Показання	Ступінь достовірності
		Хворі, що не підходять для інших методів лікування	
		Гормональна монотерапія не є опцією для пацієнтів, яким показана променева терапія	
	Комбіноване лікування	Показник загальної виживаності збільшується при проведенні ад'ювантної супутньої гормональної (3 роки) та дистанційної променевої терапії.	A
		Неoad'ювантна гормональна терапія та радикальна простатектомія не показана.	B
N+, M0	Активне спостереження	Хворим без симптомів захворювання з ПСА < 20-50нг/мл, час подвоєння ПСА > 12 міс. Потрібні більш часті контрольні обстеження	B
	Радикальна простатектомія	Ретельно відібраним хворим з очікуваною тривалістю життя більше 10 років як частина мультимодального лікування.	C
	Променева терапія	Ретельно відібраним хворим з очікуваною тривалістю життя більше 10 років у комбінації з ад'ювантною андрогенною депривацією тривалістю 3 роки.	C
	Гормональна терапія	Стандарт ад'ювантного лікування після променевої терапії чи радикальної простатектомії при більше 2 позитивних лімфовузлів. Гормональна монотерапія використовується тільки у тих пацієнтів, яким не можна провести місцеве лікування.	A
	Комбіноване лікування	Не є стандартним методом лікування, проводиться за бажанням хворого	B
M+	Активне	Не є стандартним лікуванням.	B

Стадія	Лікування	Показання	Ступінь достовірності
	спостереження	Може призводити до більш низької виживаності та більш високого ризику ускладнень у порівнянні з негайною гормональною терапією. Потрібні часті контрольні обстеження	
	Радикальна простатектомія	Не є стандартом лікування	C
	Променева терапія	Не є стандартом лікування: терапевтичний ефекти в комбінації із андрогенною депривацією для лікування локальних симптомів, спричинених пухлиною	C
	Гормональна терапія	Стандарт лікування Обов'язкова у пацієнтів із симптомами захворювання.	A

## 17. ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ПЕРВИННОГО РАДИКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

### 17.1. Визначення

Метою радикального лікування є одужання, яке досягається в результаті простатектомії, променевої терапії, дистанційної променевої терапії, інтерстиційної променевої терапії або комбінації цих методів. Для альтернативних методів лікування, які знаходяться на стадії вивчення, наприклад HIFU, рівень ПСА, який можна вважати показником біохімічного рецидиву, не встановлений, тому спостереження зазвичай проводять за рекомендаціями, наведеними нижче.

### 17.2. Навіщо потрібен контроль?

Перше питання, на яке необхідно дати відповідь: «Чи варто проводити подальший контроль, якщо рецидиви після проведеного лікування розвиваються так часто?». Безумовно відповідь на це питання: «Так». Рецидиви хвороби у значної кількості хворих, які отримували радикальне лікування, спрямоване на одужання, розвиваються в різні часові періоди після проведення початкового лікування.

Питання друге, яке вимагає відповіді: «Які підстави для подальшого спостереження після проведеного лікування?». Причини можуть бути різними і залежать від призначеного лікування, віку хворого, загальної розповсюдженості захворювання, побажань хворого. Вцілому пацієнтів, які отримали лікування спрямоване на одужання, необхідно спостерігати з урахуванням будь-якої з наступних підстав:

- уважне ставлення до хворого;
- можливість проведення другої лінії лікування з метою одужання;
- можливість гормонального лікування після прогресування захворювання;
- можлива участь у клінічному дослідженні.

### ***17.3.1. Моніторинг рівня ПСА***

Зміни рівня ПСА - це наріжний камінь під час проведення спостереження після радикального лікування. Існують відмінності в очікуваних і реальних результатах радикальної простатектомії та променевої терапії, але біохімічний рецидив майже завжди передує клінічному рецидиву після будь-якого з цих варіантів лікування, а в деяких випадках і протягом багатьох років [1-5]. Рекомендовано, щоб результат поодинокого підвищення показника рівня ПСА в плазмі крові був вдруге підтверджений до початку терапії другої лінії, яка проводиться тільки з приводу біохімічного прогресування.

### ***17.3.2. Визначення біохімічного (ПСА) прогресування***

Рівень ПСА, при якому визначається біохімічне прогресування, розрізняється у випадках радикальної простатектомії та променевої терапії. Згідно з міжнародним консенсусом [6, 7] два послідовних показники, рівних 0,2 нг/мл (або вище) після радикальної позадулонної простатектомії, свідчать про рецидив захворювання.

Деякі автори заперечують ці дані, вказуючи на другий пороговий рівень - 0,4 нг/мл для більш точного виділення групи хворих з високим ризиком клінічного прогресування [5]. Показано, що пацієнти після радикальної простатектомії з рівнем ПСА між 0,1 і 0,2 нг/мл не мають надалі ні клінічних, ні біохімічних ознак розвитку захворювання [8], тому використання надчутливих проб ПСА не виправдано для звичайного контролю після радикальної простатектомії [4]. Якщо проведені рандомізовані дослідження підтвердять, що раннє ад'ювантне лікування після радикальної простатектомії (при рівні ПСА менше 0,2 нг/мл) підвищує виживаність хворих, це положення буде переглянuto.

Що стосується променевої терапії, то до недавнього часу визначення біохімічного рецидиву мало на увазі 3 послідовних збільшень рівня ПСА, згідно з рекомендацією ASTRO 1996 [9].

У 2006 р. конференція за консенсусом RTOG-ASTRO дала нове визначення біохімічного рецидиву після променевого лікування, основною метою якого було встановлення більш точної кореляції між показниками рівню ПСА та клінічним результатом. Нове визначення біохімічного прогресування

після променевої терапії - це зростання рівню ПСА на 2 нг/мл і вище після досягнення мінімального значення маркера [10].

Цей показник застосовується для хворих, які отримували і не отримували гормональну терапію. Після HIFU або кріотерапії були використані різні визначення маркерного рецидиву [11]. Більшість з них засновані на рівні ПСА близько 1 нг/мл, в кінцевому підсумку співвіднесених з негативним результатом біопсії, проведеної після лікування. Тим не менш, жоден з цих кінцевих показників не вважається вирішальним для оцінки ймовірності клінічної прогресії і виживаності, тому неможливо дати чіткі рекомендації щодо визначення біохімічного рецидиву в цих випадках.

### ***17.3.3. ПСА-моніторинг після радикальної простатектомії***

ПСА не визначається в сироватці через 3 тижні після успішно проведеної радикальної простатектомії [12]. Постійно зростаючий рівень ПСА свідчить про те, що в організмі збережені тканини, що виробляють ПСА. Для хворих, яким була виконана радикальна простатектомія, це означає виникнення рецидиву хвороби, як через наявність мікрометастазів, які не були виявлені або були невидимі раніше, так і внаслідок розвитку місцевого рецидиву в порожнині тазу, можливо, через наявність позитивного хірургічного краю. Швидко зростаючий рівень ПСА (висока швидкість росту ПСА, короткий час подвоєння ПСА) свідчить про наявність віддалених метастазів, у той час як більш повільне і пізніше збільшення концентрації ПСА більш імовірно означає розвиток місцевого рецидиву захворювання. Періоди до розвитку біохімічного рецидиву і виявлення пухлини - також важливі фактори, предиктори, що визначають місцевий і системний рецидив [13, 14]. Обидва фактори: місцеве лікування з негативним результатом та віддалені метастази - дуже рідкісні явища і виникають тільки у пацієнтів з несприятливим прогнозом (недиференційованою пухлиною) [15, 16]. Це означає, що у пацієнтів з відносно сприятливою патологією (<PT3, pN0, диференціація за шкалою Глісона <8) вимірювання ПСА разом зі специфікою історії хвороби можуть вважатися окремим тестом при контрольному спостереженні після радикальної простатектомії.

### ***17.3.4. Моніторинг рівню ПСА після променевої терапії***

Рівень ПСА знижується повільно після променевої терапії, в порівнянні з показниками після радикальної простатектомії. Оптимальний мінімальний рівень ПСА після променевої терапії в деякому сенсі суперечливий. Досягнення початкового рівня ПСА менше ніж 0,5 нг/мл може відповідати сприятливому результату [7]. Інтервал до досягнення початкового рівня ПСА може бути дуже довгим і іноді сягати 3 років і більше. Підвищення рівню ПСА більш ніж на 2 нг/мл над початковим рівнем ПСА - сучасне визначення біохімічного рецидиву після променевої терапії [10].

Крім того, було вказано на час подвоєння ПСА після променевої терапії протягом 13 міс., порівняно з 3 міс. у хворих, у яких виявлено віддалене прогресування [18].



### ***17.3.5. Пальцеве ректальне дослідження (DRE)***

DRE виконується для оцінки виникнення ознак місцевого рецидиву захворювання. Дуже важко інтерпретувати результати DRE після лікування, особливо після променевої терапії. Знову виявлені лімфатичні вузли є підставою для підозри місцевого рецидиву. Як раніше було згадано, місцевий рецидив захворювання після лікування, спрямованого на видужання, можливий без супутнього прогресування рівня ПСА [15, 16]. Проте, це було відзначено тільки у хворих з несприятливим прогнозом, тобто з недиференційованою пухлиною. Отже, вимірювання рівня ПСА і DRE становить найбільш корисну комбінацію тестів, як обстеження першої лінії при контролі після радикальної простатектомії та променевої терапії. Вимірювання рівню ПСА може бути єдиним тестом тільки у випадках зі сприятливим прогнозом [19].

### ***17.3.6. Трансректальна ультразвукова діагностика (ТРУЗД) і біопсія***

ТРУЗД і біопсія не проводяться при звичайному контролі у хворих з відсутністю симптоматики. В даний час іноді вони виконуються при біохімічному рецидиві. ТРУЗД може бути використано, як самостійний тест, однак у більшості випадків він проводиться в поєднанні з біопсією для визначення наявності місцевого рецидиву захворювання. Це є підставою для виявлення місцевого рецидиву, яке впливає на рішення щодо вибору лікування (див. розділ 16 для більш детального розгляду).

### ***17.3.7. Сцинтиграфія кісток скелету***

Мета сканування кісток - визначення метастазів у скелеті. Сканування не рекомендовано при звичайному контролі у хворих без симптомів хвороби, але воно може бути проведене хворим з прогресуючим рівнем ПСА, у яких результати дослідження можуть вплинути на вибір методів лікування. Воно також є вагомим для пацієнтів із симптомами захворювання в кістках, так як метастатичне захворювання може виникати і без виявлених змін рівня ПСА [15, 16].

### ***17.3.8. Комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ)***

КТ або МРТ, зазвичай, не проводиться при рутинному контролі у безсимптомних хворих. Вони можуть проводитися вибірково, в процесі отримання даних про прогресування захворювання або біохімічному прогресуванні до ухвалення рішення про вибір методу лікування (див. розділ 16).

## ***17.4. Коли проводити контроль?***

Більшості хворих з негативним результатом лікування, тест на перевірку рівня ПСА проводився занадто рано, хоча негативний показник стає клінічно очевидним через роки. Тому хворих необхідно обстежувати більш ретельно протягом перших років після лікування, коли ризик захворювання найбільш

високий: вимірювати рівень ПСА, вести медичну документацію, проводити обстеження прямої кишки в наступні інтервали: 3, 6 і 12 міс після операції, кожні 6 міс протягом 3 років та надалі щорічно.

Мета перших клінічних візитів - головним чином визначити наявність ускладнень, пов'язаних з хворобою, та допомогти хворим впоратися з новою ситуацією. Стан пухлини або характеристика хворого може дозволяти змінити графік відвідування. Наприклад, пацієнти з низькою диференціацією пухлини та місцево-розповсюдженим процесом або позитивним хірургічним краєм можуть бути обстежені більш ретельно, ніж пацієнти з високодиференційованою пухлиною та без виходу пухлини за межі капсули передміхурової залози.

### ***17.5. Рекомендації по спостереженню після лікування***

<b>Коментарі</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
У хворих з відсутністю симптомів захворювання, ведення історії хвороби, дослідження рівня ПСА в сироватці крові, пальцеве ректальне обстеження рекомендується, як рутинне дослідження після лікування. Ці дослідження повинні бути виконані через 3, 6, 12 міс після лікування, потім кожні 6 міс до досягнення 3 років. Після цього дослідження виконуються 1 раз на рік	B
Після РПЕ рівень ПСА в сироватці крові більше 0,2 нг/мл може говорити про залишкову тканину передміхурової залози або рецидив захворювання	B
Після променевої терапії зростаючий рівень ПСА більше 2 нг/мл, в порівнянні з мінімальним значенням - найнадійніша ознака триваючого захворювання або рецидиву	B
Пальпований лімфатичний вузол та зростаючий рівень ПСА в сироватці крові можуть свідчити про місцевий рецидив	B
Підтвердження місцевого рецидиву за допомогою ТРУЗД та біопсії рекомендується, якщо це може змінити план лікування. У більшості випадків немає необхідності у виконанні ТРУЗД і біопсії перед призначенням другої лінії терапії	B
Метастази можуть бути досліджені за допомогою КТ/МРТ малого тазу або сцинтиграфії кісток скелету. У хворих з відсутністю симптоматики ці дослідження можуть не виконуватися, якщо рівень ПСА в сироватці крові менше 30 нг/мл, але ці дані спірні	C
Рутинне дослідження кісток скелету не рекомендується у хворих без симптомів захворювання. Якщо у пацієнта є болі в кістках, сцинтиграфія повинна бути виконана незалежно від рівню ПСА	B

**Коментар робочої групи:** Об'єм, кратність та тривалість диспансерного спостереження залежить від виду проведеного лікування та відношення пацієнта до груп ризику, запропонованих D'Amico та співавторів:

- низький ризик (T1-cT2a, Глісон 2-6, PSA < 10 нг/мл);
- проміжний ризик (cT2b, Глісон 7, PSA 10.1-20 нг/мл);
- високий ризик (cT2c або Глісона 8-10, або ПСА > 20 нг/мл).

Обстеження відповідно плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або метастазів.

### 17.6. Література

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001;28(3):555—65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
2. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. J Urol 2002;168(2):536—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131304>.
3. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol 2005;173(3):797—802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>.
4. Taylor JA III, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. BJU Int 2006;98(3):540—3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925750>.
5. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 2006;24(24):3973—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
6. Boccon-Gibod L, Djavan WB, hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004;58(4):382—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124>
7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000;163(6):1632—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
8. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. Urology 1996;47(6):878—1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677580>
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int J

Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(5):1035—41.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>

10. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GE, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;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;50(5):927—34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>

12. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141(5):1076—83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795>

13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649—59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>

14. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821—5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>

15. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995;154(6):2128—31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474>

16. Leibman BD, Dilliouglogil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995;76(12):2530—4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625081>

17. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;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;154(4):1412—17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843>

19. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol* 2005; 48(6):906—10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322>

## 18. СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

### 18.1. Введення

У значного числа хворих, які знаходяться в процесі гормональної терапії (ГТ), при первинній діагностиці виявляють метастатичний або місцево-розповсюджений РПЗ. Крім того, біохімічна прогресія часто супроводжується швидким прогресуванням симптоматики, що впливає на підходи до динамічного спостереження у даної групи хворих.

### 18.2. Цілі динамічного спостереження

Основними цілями контрольного спостереження є:

- оцінка ефективності проведеного лікування;
- корекція схем і режимів лікування, що проводиться;
- виявлення ускладнень ендокринної терапії;
- призначення паліативного та симптоматичного лікування при відсутності ефекту від проведеної терапії.

При складанні плану обстеження необхідно оцінити доцільність виконання тієї чи іншої діагностичної процедури, щоб уникнути виконання необґрунтованих досліджень та економії коштів.

З іншого боку, суворі рекомендації щодо контрольного обстеження повинні бути запропоновані в тому випадку, якщо хворому може бути проведено ефективне лікування при прогресуванні захворювання.

В даний час немає чіткої відповіді на питання про терміни призначення хіміотерапевтичного лікування у хворих гормонорефрактерним РПЗ, у зв'язку з чим динамічне спостереження у даної групи хворих повинне здійснюватися на індивідуальній основі.

На підставі наявних даних, суворих рекомендацій з проведення динамічного спостереження в групі хворих після проведеного гормонального лікування не визначено.

### 18.3. Методи динамічного спостереження

#### 18.3.1. Моніторинг ПСА

ПСА є ефективним пухлинним маркером для моніторингу у хворих на метастатичний РПЗ. ПСА використовують при динамічному спостереженні у хворих РПЗ в останні десятиліття. Можливо спрогнозувати тривалість ефективності ГТ на підставі динаміки зниження рівню ПСА в перші 3-6 міс. після початку ГТ [1, 2]. Первинний рівень ПСА може відобразити розповсюдженість метастатичного процесу, хоча деякі низькодиференційовані пухлини не секретують ПСА, у зв'язку з чим рівень маркера залишається невисоким навіть при розповсюдженому процесі. Первинний рівень ПСА не слід використовувати, як єдиний предиктор тривалості застосування ГТ, так як, за даними літератури, його прогностична цінність неоднозначна [3]. Відповідь на лікування та прогноз перебігу захворювання у хворих з уперше виявленим метастатичним РПЗ можуть бути оцінені на підставі аналізу рівня ПСА на фоні

ГТ. Найбільш сприятливий прогноз виживаності відзначений у групі хворих з найменшим значенням рівню ПСА  $<0,2$  нг/мл на відміну від груп хворих з рівнями ПСА  $0,2-4,0$  нг/мл або  $> 4,0$  нг / мл [4].

Ці дані також підтверджуються результатами досліджень, проведених у групах хворих з місцево-розповсюдженим і метастатичним РПЗ [5, 6]. Зміна рівня ПСА у відповідь на лікування є предиктором виживаності, як у хворих, що перенесли радикальне лікування (РПЕ, ДПТ), так і у тих, які знаходяться в процесі ГТ. Найбільше зниження рівня ПСА після лікування корелює з кращими показниками виживаності [7, 8].

Незважаючи на користь ПСА для оцінки результатів лікування, у окремих хворих, роль даного показника, як сурогатного маркера відповіді на лікування в клінічних дослідженнях неоднозначна [9]. Так, ймовірність клінічної прогресії у хворих на метастатичний РПЗ на фоні проведення ГТ після первинної позитивної відповіді на лікування зростає в середньому через 12-18 міс, у зв'язку з чим необхідний ретельний контроль за даною групою хворих.

Регулярна оцінка рівня ПСА у хворих без клінічних симптомів захворювання дозволяє виявити пацієнтів з біохімічною прогресією РПЗ, тому що підвищення рівня ПСА, звичайно, випереджає появу клінічної симптоматики на декілька місяців.

Однак, необхідно відзначити, що рівень ПСА не може служити єдиним показником перебігу захворювання. У ряді випадків можлива поява клінічної симптоматики при нормальному рівні ПСА (найбільш часто - болі в кістках).

### ***18.3.2. Контроль креатиніну, гемоглобіну і функції печінки***

Моніторинг креатиніну має важливе значення у випадку метастатичного РПЗ, так як це дає можливість вчасно діагностувати обструкцію верхніх сечовивідних шляхів та визначити показання для виконання черезшкірної нефростомії або стентування сечоводів. Контроль рівня гемоглобіну і функції печінки може свідчити про прогресування захворювання і/або наростання інтоксикації на фоні ГТ, що може виявитися причиною відміни лікування (наприклад, токсичне ураження печінки на фоні прийому нестероїдних антиандрогенів). Необхідно взяти до уваги, що при зниженні рівня чоловічих статевих гормонів на фоні проведеного лікування можливе зниження рівня гемоглобіну на 20%. Для моніторингу хворих зі стадією захворювання M1b може бути використана оцінка рівня лужної фосфатази та її кістково-специфічних ізоензимів. Ці маркери мають переваги в порівнянні з контролем рівня ПСА, так як прямо не підпадають під вплив ГТ. Необхідно враховувати, що збільшення концентрації в сироватці лужної фосфатази може також виникати на фоні остеопорозу, викликаного зниженням рівня чоловічих статевих гормонів [11].

### ***18.3.3. Сканування кісток скелету, ультразвукова діагностика та рентген грудної клітки***

У клінічній практиці у хворих з відсутністю клінічних симптомів захворювання і нормальним рівнем ПСА сканування скелету не проводиться,

так як прогресування захворювання більш точно визначається зміною рівня ПСА, важливим є і економічний чинник [12-14]. Крім того, інтерпретація результатів сканування кісток скелета в ряді випадків є проблематичною, а поява нових осередків накопичення радіофармпрепаратів чи негативна динаміка з боку раніше виявлених осередків у хворих без клінічних симптомів не завжди веде до зміни тактики лікування. У випадках, коли існують клінічні або лабораторні прояви прогресування захворювання, необхідно виконання рентгенографії грудної клітини або УЗД нирок і печінки. При гормонорефрактерному РПЗ діагностичні дослідження повинні бути підібрані для кожного хворого індивідуально і не повинні погіршувати якість його життя. При тривалій ГТ необхідно досліджувати мінеральну щільність кісткової тканини (рівень достовірності 3), ґрунтуючись на первинному показнику T-score: при показнику T-score < 1,0 дослідження виконують 1 раз на 2 роки, або раніше, при рівні T-score від 1,0 до 2,5 (при відсутності інших факторів ризику) [15]. У інших випадках необхідна корекція даних відхилень при початку ГТ.

#### ***18.4. Коли починати контрольне спостереження***

Після початку ГТ рекомендується проводити контрольне обстеження через кожні 3-6 міс. Ці рекомендації мають бути індивідуальні, хворий повинен звертатися до свого лікаря при виникненні тривожних симптомів.

##### ***18.4.1. Хворі зі стадією M0***

При хорошій відповіді на лікування, тобто поліпшенні клінічної картини, доброму психологічному настрої, правильному дотриманні режиму та схеми лікування, рівні ПСА сироватки <4 нг/мл., необхідно проводити контрольне обстеження 1 раз на 6 міс.

##### ***18.4.2. Хворі зі стадією M1***

При хорошій відповіді на лікування, тобто зниженні інтенсивності симптомів захворювання, доброму психологічному настрої, правильному дотриманні режиму та схеми лікування, рівні ПСА сироватки <4 нг/мл, контрольні візити можна здійснювати кожні 3-6 міс. Хворих необхідно попередити про клінічні симптоми, наприклад, компресії спинного мозку, тому що в цьому випадку необхідна термінова консультація лікаря.

##### ***18.4.3. Хворі з гормонорефрактерним раком***

Хворим, у яких захворювання прогресує і які не відповідають на лікування згідно з наведеними тут критеріям, необхідна індивідуальна схема контрольного обстеження.

#### ***18.5. Спостереження після первинного радикального лікування***

Метою радикального лікування є одужання, яке досягається в результаті простатектомії, променевої терапії, дистанційної променевої терапії, інтерстиційної променевої терапії або комбінації цих методів.

Більшості хворих з негативним результатом лікування тест на перевірку рівня ПСА проводився занадто рано, хоча негативний показник стає клінічно очевидним через роки. Тому хворих необхідно обстежувати більш ретельно протягом перших років після лікування, коли ризик захворювання найбільш високий: вимірювати рівень ПСА, вести медичну документацію, проводити обстеження прямої кишки в наступні інтервали: 3, 6 і 12 міс після операції, кожні 6 міс протягом 3 років і потім щорічно.

Мета перших клінічних візитів - головним чином визначити наявність ускладнень, пов'язаних з хворобою, і допомогти хворим впоратися з новою ситуацією. Характеристика пухлини та стан хворого може дозволяти змінити графік відвідування. Наприклад, пацієнти з низькою диференціацією пухлини та місцево-розповсюдженим процесом або позитивним хірургічним краєм можуть бути обстежені більш ретельно, ніж пацієнти з високодиференційованою пухлиною і без виходу пухлини за межі капсули передміхурової залози.

### ***Рекомендації по спостереженню після радикального лікування***

<b>Коментарі</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
У хворих з відсутністю симптомів захворювання ведення історії хвороби, дослідження рівня ПСА в сироватці крові, пальцеве ректальне обстеження рекомендується як рутинне дослідження після лікування. Ці дослідження повинні бути виконані через 3, 6, 12 міс. після лікування, потім кожні 6 міс до досягнення 3 років. Після цього дослідження виконуються 1 раз на рік	В
Після РПЕ рівень ПСА в сироватці крові більше 0,2 нг/мл може говорити про залишкову тканину передміхурової залози або рецидив захворювання	В
Після променевої терапії зростаючий рівень ПСА більше 2 нг/мл в порівнянні з мінімальним значенням - найнадійніша ознака триваючого захворювання або рецидиву	В
Пальпований лімфатичний вузол і зростаючий рівень ПСА в сироватці крові можуть свідчити про місцевий рецидив	В
Підтвердження місцевого рецидиву за допомогою ТРУЗД і біопсії рекомендується, якщо це може змінити план лікування. В більшості випадків немає необхідності у виконанні ТРУЗД і біопсії перед призначенням другої лінії терапії	В
Метастази можуть бути досліджені за допомогою КТ/МРТ малого тазу або скінтиграфії кісток скелету. У хворих з відсутністю симптоматики ці дослідження можуть не виконуватися, якщо рівень ПСА в сироватці крові менше 30 нг/мл, але ці дані неоднозначні.	С



Коментарі	Ступінь достовірності
Рутинне дослідження кісток скелету не рекомендується у хворих без симптомів захворювання. Якщо у пацієнта є болі в кістках, сцинтиграфія повинна бути виконана незалежно від рівня ПСА	В

### ***18.6.Спостереження після гормональної терапії***

У значного числа хворих, які знаходяться в процесі гормональної терапії (ГТ), при первинній діагностиці виявляють метастатичний або місцево-розповсюджений РПЗ. Крім того, біохімічна прогресія часто супроводжується швидким прогресуванням симптоматики, що впливає на підходи до динамічного спостереження у даної групи хворих.

Після початку ГТ рекомендується проводити контрольне обстеження через кожні 3-6 міс. Ці рекомендації мають бути індивідуальні, хворий повинен звертатися до свого лікаря при виникненні тривожних симптомів.

У хворих без метастазів при хорошій відповіді на лікування, тобто поліпшення клінічної картини, доброму психологічному настрої, правильному дотриманні режиму та схеми лікування, рівні сироватки ПСА <4 нг/мл, необхідно проводити контрольне обстеження 1 раз на 6 міс.

У хворих із метастазами при хорошій відповіді на лікування, тобто зниженні інтенсивності симптомів захворювання, доброму психологічному настрої, правильному дотриманні режиму та схеми лікування, рівні сироватки ПСА <4 нг/мл, контрольні візити можна здійснювати кожні 3-6 міс. Хворих необхідно попередити про клінічні симптоми, наприклад, компресії спинного мозку, тому що в цьому випадку необхідна термінова консультація лікаря.

Хворим з гормонорефрактерним раком, у яких захворювання прогресує і які не відповідають на лікування згідно з наведеними тут критеріям, необхідна індивідуальна схема контрольного обстеження.

### ***Рекомендації по спостереженню після гормонального лікування***

Рекомендації	Ступінь достовірності
Хворі повинні бути обстежені через 3 і 6 місяців після початку лікування. Мінімум обстеження має включати в себе: дослідження ПСА, ПРО, оцінку інтенсивності симптомів захворювання та побічних ефектів лікування	В
Період спостереження повинен бути індивідуально адаптований до кожного хворого з урахуванням симптомів захворювання, прогностичних факторів і лікування, що проводиться	С
У пацієнтів, які отримують інтермітуючу гормональну терапію, аналіз крові на PSA та тестостерон повинен виконуватись кожних 3 місяці протягом всього періоду лікування	С

Рекомендації	Ступінь достовірності
У хворих зі стадією M0 та гарною відповіддю на лікування період обстеження повинен бути запланований кожні 6 міс. і мінімально повинен включати: заповнення історії хвороби, ПРО, визначення ПСА в сироватці крові	C
Хворим зі стадією M1 і гарною відповіддю на лікування обстеження рекомендовано через 3-6 міс. після початку лікування. Як мінімум, обстеження має включати в себе заповнення історії хвороби стосовно скарг та симптомів, ПРО, визначення ПСА в сироватці крові, визначення рівня гемоглобіну, рівня креатиніну та лужної фосфатази в сироватці крові	C
У хворих (особливо зі стадією M1b) повинні бути оцінені клінічні ознаки, які можуть свідчити про компресію спинного мозку	A
При прогресуванні захворювання або якщо пацієнт не відповів на проведене лікування, частота відвідувань лікаря і план діагностичних досліджень повинен бути індивідуалізований	C
У пацієнтів із підозрою на прогресування захворювання повинен бути визначений рівень тестостерону з метою виключення гормон-резистентності (Тестостерон нижче 0,5нг/мл)	
Рутинне обстеження в стабільних пацієнтів не рекомендована	B

### 18.6. Література

1. Ercole CJ, Lange Ph, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138(5):1181—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2444720>
2. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989;4:323—8.
3. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):749—56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505983>
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford DE, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984—90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
5. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):995—1000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187207>

6. Collette L, de Reijke TM, Schroder FH; EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003;44(2):182—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875936>
7. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Cote K, Sun L, Lubeck D, Renshaw AA, Loffredo M, Chen M. Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(7):509—15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069112>
8. Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6556—60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170163>
9. Collette L, Burzykowski T, Carroll KJ, Newling D, Morris T and Schroder FH. Is prostate antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6139—48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135480>
10. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997;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;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;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;145(5):907—23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707989>
14. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992;65(778):861—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384917>
15. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(5):392—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551>

## **19. ЛІКУВАННЯ БІОХІМІЧНОГО РЕЦИДИВУ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ.**

### **19.1. Введення**

РПЕ і ДПТ є найбільш ефективними методами лікування локалізованого РПЗ. Удосконалення хірургічної техніки та променевої терапії дозволило підвищити ефективність лікування та зменшити пов'язані з лікуванням ускладнення. Однак ризик рецидивування захворювання або прогресування процесу залишається високим.

Місцевий рецидив або генералізація процесу після ДПТ або РПЕ протягом 10 років після лікування мали місце у 27-53% хворих і у 16-35% хворих, які отримували лікування другої лінії - протягом 5 років після первинного лікування [1-6].

### **19.2. Визначення**

#### **19.2.1. Визначення несприятливого результату**

У попередні роки результат лікування вважався незадовільним, якщо за даними ПРД визначався рецидив або розвивався метастатичний процес. В даний час найбільш точним індикатором прогресування захворювання є підвищення рівня ПСА. Так, за даними дослідження Round і співавт. [7], яке тривало понад 5 років, в усіх випадках при розвитку прогресування захворювання або розвитку рецидиву відзначали підвищення рівня ПСА. Показники рівня ПСА, що свідчать про наявність рецидиву, розрізняються у хворих після РПЕ і ДПТ.

Критерієм розвитку рецидиву захворювання після РПЕ є два послідовних підвищення рівня ПСА  $> 0,2$  нг/мл [6, 8]. Проте найбільш точний критерій біохімічного прогресування після РПЕ все ще не визначений.

У ретроспективному дослідженні Amling і співавт. [9], що включає 2782 хворих, яким виконана РПЕ з приводу клінічно локалізованого РПЗ, встановлювали оптимальний рівень маркера, який свідчить про біохімічний рецидив захворювання. Авторами продемонстровано, що при виявленні первинного збільшення рівня ПСА подальше підвищення концентрації маркера відмічено у 49, 62 і 72% хворих при початковому рівні ПСА 0,2, 0,3 і 0,4 нг/мл відповідно.

Ці дані свідчать про те, що тільки у половини пацієнтів з показником ПСА 0,2 нг/мл відзначено подальше прогресування захворювання, отже, хворі, що відносяться до цієї групи, можуть бути залишені під динамічним наглядом. Подібні дані були представлені Stephenson і співавт. [10], які визначили рівень 0,4 нг/мл, як найкращий показник, який свідчить про генералізацію процесу, грунтуючись на ретроспективному опитуванні 75 хворих, у яких були віддалені метастази після РПЕ. Тому граничний показник 0,4 нг/мл є оптимальним критерієм прогресування процесу, при якому необхідне проведення протипухлинного лікування. Критерієм біохімічного прогресування процесу після ДПТ є наявність трьох послідовних підвищень рівня ПСА згідно Американському суспільству терапевтичної радіології та онкології (ASTRO)

Consensus Panel [11]. Крім того, критерієм біохімічного прогресування може бути підвищення рівня ПСА на 2 нг/мл і більше в порівнянні з найнижчим показником, досягнутим в процесі лікування (надір) незалежно від абсолютного значення даного надіра [12].

### **19.2.2. Визначення рецидиву**

Підвищення рівня ПСА  $> 0,4$  нг/мл після РПЕ свідчить про наявність прогресування РПЗ. Підвищення рівня ПСА на 2 нг/мл і більше після ДПТ в порівнянні з найнижчим показником, досягнутим в процесі лікування, свідчить про прогресуванні процесу.

### **19.3. Місцевий або системний рецидив**

Для вироблення адекватної тактики лікування при прогресуванні процесу необхідно диференціювати місцевий рецидив і генералізацію РПЗ. У 50% хворих, яким була виконана РПЕ, розвивається місцевий рецидив, у решти 50% має місце регіонарний або віддалене метастазування [11].

При проведенні диференційної діагностики місцевого рецидиву і генералізації процесу (табл. 18) слід враховувати показники:

- час підвищення ПСА після хірургічного втручання;
- швидкість приросту ПСА;
- час подвоєння ПСА;
- патоморфологічну стадію;
- диференціювання пухлини за шкалою Глісона.

Зростання показників ПСА протягом перших двох років після хірургічного втручання більш характерно для генералізації процесу [12].

Встановлено, що медіана часу подвоєння ПСА 4,3 міс., вказує на метастатичний процес, у той час, як медіана часу подвоєння ПСА 11,7 міс. більш характерна для місцевого рецидиву [13]. Згідно з останніми дослідженнями [14] швидкість приросту рівня ПСА  $< 0,75$  нг/мл спостерігалася у 94% хворих з місцевим рецидивом РПЗ, в той час як швидкість ПСА  $> 0,75$  нг/мл відзначена у 56% хворих з віддаленими метастазами.

**Таблиця 18. Важливі клінічні та патоморфологічні показники, що вказують на місцевий рецидив і генералізацію РПЗ після РПЕ**

Фактор	Місцевий рецидив,%	Системний рецидив,%
• Інтервал до біохімічного рецидиву		
$\leq 1$ року	7	93
1-2 роки	10	90
$> 2$ років	61	39
$> 3$ років	74	26

• Час подвоєння ПСА	11,7 міс	4,3 міс
• Глісон		
2-4	0	0
5-6	55	45
7	39	61
8-10	11	89
• Патоморфологічна стадія		
≤ pT2b	40	60
pT3a, R0	54	46
pT3a, R1	48	52
pT3b	16	84
pTxpN1	7	93

Після ДПТ будь-яке триваюче зростання рівня ПСА, в порівнянні з найнижчим показником є критерієм місцевого рецидиву, метастатичного процесу чи поєднання локального та системного прогресування [11, 14, 16]. Однак через добре відомий феномен стрибкоподібного підвищення та зниження рівня ПСА, біохімічний рецидив визначається відповідно до рекомендації ASTRO трьома послідовними підйомами ПСА, в порівнянні з найнижчим показником.

Для місцевого рецидиву після ДПТ найбільш характерна незначна швидкість приросту рівня ПСА на пізніх термінах після лікування.

*Критеріями місцевого рецидиву після променевої терапії є:*

- наявність злоякісних клітин при біопсії через 18 місяців або більше після початку променевої терапії;
- плюс асоційований підйом ПСА;
- відсутність метастатичного ураження при КТ або МРТ та скануванні кісток скелету.

### **19.3.1. Визначення місцевого та системного рецидиву**

- Місцевий рецидив після РПЕ у 80% хворих характеризується наступними параметрами: підйом рівня ПСА більше ніж через 3 роки, час подвоєння ПСА  $\geq 11$  міс, диференціювання пухлини за шкалою Глісона  $\leq 6$  і стадія pT3a, pN0, pTxR1.

- Критеріями системного прогресування більш ніж у 80% хворих є: підвищення рівня ПСА менше ніж через 1 рік після хірургічного втручання, час подвоєння ПСА - 4-6 міс, диференціювання пухлини за шкалою Глісона - 8-10, стадія pT3b, pTxpN1.

- Підтвердженням місцевого рецидиву після ДПТ є позитивна біопсія ПЗ при негативних даних інших методів обстеження.

- Біопсію ПЗ після ДПТ необхідно виконувати, тільки якщо хворому можливо проведення будь-якого місцевого лікування, наприклад рятівної РПЕ.

#### **19.4. Обстеження хворих при ПСА-прогресуванні**

Останнім часом більшість хворих з біохімічним прогресуванням після первинного лікування для діагностики місцевого рецидиву виконують УЗД, рентгенографічне дослідження або біопсію ложа передміхурової залози та зони везікоуретрального анастомозу. У хворих з біохімічним рецидивом при відсутності клінічних симптомів захворювання ймовірність виявлення патологічних змін при обстеженні украй мала. Так, у дослідженні Lange і співавт. [14] показано, що біохімічне прогресування випереджає прояв клінічних симптомів на 6-48 міс. ПРД у хворих з повільним зростанням рівня ПСА малоефективно. У недавньому дослідженні Obek і співавт. показано, що тільки у 4 (5,5%) з 72 хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ виявляли відхилення при ПРД.

Після первинного лікування виконують сканування кісток скелету та КТ черевної порожнини. Проте дані дослідження характеризуються низькою чутливістю та специфічністю і можуть не виконуватися при рутинному обстеженні хворих з біохімічним прогресуванням.

У дослідженні Cher і співавт. [18] проведено аналіз результатів 144 сканувань кісток скелету у 93 хворих з наявністю біохімічного прогресування після радикальної позадулонної простатектомії, з яких у 122 випадках дослідження виконували хворим, яким була виконана РПЕ без гормонального лікування, і у 22 випадках хворим, які отримували або неад'ювантне, або ад'ювантне гормональне лікування. Метастатичне ураження кісток скелету виявлено у 4,1 і 27% хворих відповідно. Найбільш низький рівень ПСА при метастатичному ураженні кісток скелета у групі хворих без ад'ювантної ГТ становив 46 нг/мл, в той час як найбільш низький рівень ПСА у групі з ад'ювантною ГТ становив 15,47 нг/мл. Імовірність виявлення метастазування при скануванні кісток скелету не перевищувала 5% при рівні ПСА до 40 нг/мл. Подібні дані отримані в інших дослідженнях, в яких середній рівень ПСА у хворих з наявністю метастатичного ураження кісток скелету перевищував 60 нг/мл, а швидкість приросту рівня ПСА становила 22 нг/мл/рік [19, 20]. При регресійному аналізі рівень ПСА та швидкість приросту рівня ПСА були факторами прогнозу виявлення метастазів за результатами сканування кісток скелету і КТ.

Імовірність виявлення метастатичного ураження при скануванні кісток скелета та КТ у групі з 132 хворих з біохімічним прогресуванням становила 9,4 і 14% відповідно. У дослідженні Джонсона і співавт. [21] проведено порівняння результатів остеосцинтиграфії у хворих з наявністю біохімічного прогресування, що перенесли РПЕ і ДПТ, за його результатами метастатичне ураження кісток скелета при скануванні виявлено у 5 і 30% хворих відповідно.

Таким чином, виконання сканування кісток скелета та КТ доцільно при рівні ПСА більше 20 нг/мл і швидкості приросту рівня ПСА більше 20 нг/мл/рік.

МРТ з ендоректальною катушкою - методика, яка використовується для діагностики місцевого рецидиву у хворих з біохімічним прогресуванням, які перенесли РПЕ [22].

При застосуванні даного методу в групі з 48 хворих достовірно діагностований місцевий рецидив у 81% пацієнтів, середній рівень ПСА у яких становив 2 нг/мл.

Також для диференційної діагностики місцевого рецидиву та метастатичного ураження можливе застосування позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Подібних даних на разі замало, однак існуючі результати застосування ПЕТ для визначення місцевих рецидивів після РПЕ обнадіюють [23, 24].

Слід зазначити, що <sup>11</sup>C-холін не є пухлино-специфічною речовиною і може відкладатися при запальних процесах та інтрапростатичних пошкодженнях. При застосуванні (<sup>11</sup>C) ацетат-ПЕТ у 31 хворого з біохімічної прогресією після РПЕ відзначені висока чутливість та специфічність методу для діагностики місцевого рецидиву, якщо рівень ПСА перевищував 1 нг/мл [23]. У недавньому дослідженні, що включало 43 хворих з нововиявленим РПЗ, яким була виконана РПЕ, відзначена достовірна кореляція між накопиченням <sup>11</sup>C-холіну та інтрапростатичною локалізацією пухлини. Подібні результати отримані при визначенні місцевого рецидиву після ДПТ [26]. Однак чутливість <sup>11</sup>C-ПЕТ при діагностиці екстракапсулярного поширення пухлини достовірно нижча в порівнянні з МРТ.

За результатами останніх досліджень, діагностична цінність <sup>11</sup>C-холін-ПЕТ у хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ, багато в чому залежить від рівня ПСА: так, чутливість методу при визначенні локалізації метастатичних вогнищ у хворих з рівнем ПСА менше 1 нг/мл становить 20-36%, тоді як при рівні ПСА понад 3 нг/мл збільшується до 63-83% [27-30].

Роль холін-ПЕТ/КТ для визначення місцевого рецидиву або генералізації процесу у хворих з біохімічним рецидивом після ДПТ не визначена у зв'язку з невеликим числом спостережень [31]. Чітких рекомендацій щодо застосування даного методу немає. Чутливість та специфічність <sup>11</sup>C-ПЕТ при виявленні метастатичного ураження лімфатичних вузлів досить низькі, у зв'язку з цим <sup>11</sup>C-ПЕТ не може бути рекомендована для рутинного використання, особливо при рівні ПСА, що не перевищує 1 нг/мл.

Одним з інноваційних методів диференційної діагностики місцевого рецидиву та віддаленого метастазування у хворих РПЗ після РПЕ є імуносцинтиграфія з використанням мічених радіоактивним ізотопом моноклональних антитіл до простатспецифічного мембранного антигену, які називаються індій-111, капромаб, пендетайд. Загальна діагностична точність методу при виявленні локалізації пухлинних вогнищ після РПЕ становить до 81% [23, 24, 32, 33]. Незалежно від концентрації ПСА сироватки дослідження з використанням антитіл до простатспецифічного мембранного антигену володіє можливістю виявлення 60-80% вогнищ і дозволяє визначити адекватний метод терапії залежно від їх локалізації. Нещодавно проведене дослідження [33], що включало 225 хворих, які перенесли РПЕ, з наявністю тільки біохімічного рецидиву при рівні ПСА < 4,0 нг/мл продемонструвало, що нагромадження радіофармпрепарату відзначено у 72% пацієнтів з рівнем ПСА 0,1-4,0 нг/мл. Місьцеве накопичення препарату відзначено у 31% хворих, локорегіональні



вогнища виявлені у 42%, а віддалені осередки накопичення - у 25% пацієнтів, що згодом дало можливість рекомендувати відповідний вид терапії.

Останнім часом біопсія зони анастомозу, ложа передміхурової залози або простати широко використовується для верифікації місцевого рецидиву після проведення РПЕ або ДПТ. Тим не менш на підставі ряду досліджень виконання рутинної біопсії зони анастомозу всім хворим визнано невиправданим втручанням, з причини низької частоти верифікації процесу, що не перевищує 54% [34-38]. Тільки при наявності вузлових утворень, що пальпуються або гіпоехогенних ділянок за даними ТРУЗД в ділянці ложа передміхурової залози діагностична точність біопсії досягає 80%. Крім того, визначається значний взаємозв'язок між частотою виявлення пухлини при біопсії і концентрацією ПСА [34-38]: так, при рівні ПСА  $< 0,5$  нг/мл частота виявлення пухлини при біопсії склала 28%, у той час як при рівні ПСА  $> 2,0$  нг/мл - 70%.

Практика показує, що у звичайній ситуації біопсія зони анастомозу не показана, визначення рівня ПСА і часу його подвоєння часто буває достатнім для проведення клінічного аналізу. Крім того, показники безрецидивної виживаності суттєво не відрізняються в групі хворих з наявністю тільки біохімічного рецидиву і у яких рецидив верифікований після біопсії.

Відповідно до рекомендацій ASTRO [15] при наявності у хворого біохімічного рецидиву після проведення ДПТ виконання біопсії передміхурової залози не показано. Тим не менше при плануванні рятівної РПЕ, у хворих з рівнем ПСА вище мінімального значення, досягнутого після проведення ДПТ, біопсія є обов'язковою умовою [39-41]. При плануванні даного методу терапії загальноновизнаною є вичікувальна тактика протягом 18 місяців після проведення ДПТ, брахітерапії, кріодиструкції передміхурової залози або HIFU.

***Коментар робочої груп:** імуносцинтиграфія з використанням мічених радіоактивним ізотопом моноклональних антитіл до простатспецифічного мембранного антигену в Україні не використовується та незареєстровані моноклональні антитіла: індій-111, капромаб, пендетайд.*

### **19.5. Діагностичні процедури у хворих з верифікованим біохімічним рецидивом:**

- КТ-сканування органів малого тазу та черевної порожнини, яке виконується після РПЕ, має низьку чутливість і специфічність у хворих з рівнем ПСА  $< 20$  нг/мл і швидкістю приросту ПСА  $< 20$  нг/мл/рік.
- Ендоректальне МРТ або ПЕТ можуть сприяти виявленню місцевого рецидиву при рівні ПСА  $> 1-2,0$  нг/мл, проте в рутинній клінічній практиці в даний час ці дослідження не виконуються.
- Незалежно від рівня ПСА та при можливості виконання імуносцинтиграфії, з використанням антитіл до простатспецифічного поверхневого мембранного антигену дозволяє верифікувати місцевий рецидив у 60-80% хворих.

- Місцевий рецидив можливо верифікувати біопсією через 18 міс після проведення ДПТ при плануванні місцевого лікування (рятівної РПЕ).

### ***19.6. Лікування хворих з наявністю тільки біохімічного рецидиву***

Часові рамки та раціональна модель проведення терапії у хворих з наявністю біохімічного рецидиву після РПЕ або ДПТ залишаються суперечливими. При виявленні біохімічного рецидиву після РПЕ, можливий вибір методів лікування: променева терапія на ложе залози, (максимальна) андрогенна блокада, інтермітуюча ГТ, комбінація антиандрогену з інгібіторами 5 $\alpha$ -редуктази, а також хіміо-гормональне лікування. Ті ж терапевтичні підходи, за винятком ДПТ, можуть бути застосовані при біохімічному рецидиві ПСА після променевого лікування. Крім того, рятівна РПЕ, кріотерапія та брахітерапія можуть бути застосовані у ретельно відібраних хворих.

#### ***19.6.1. Променева терапія при біохімічному рецидиві після РПЕ***

Виходячи з численних досліджень з проведення променевої терапії у хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ, слід брати до уваги безліч чинників, які сприяють визначенню найбільш раціонального методу терапії: динамічного спостереження, ДПТ або гормонального лікування. Як показують численні дослідження, рівень ПСА до початку проведення ДПТ є важливим фактором прогнозу віддалених результатів променевої терапії [42-50]. У дослідженнях, проведених Wu і співавт. [42], Shield і співавт. [43], показано, що при рівні ПСА до початку проведення ДПТ < 2,5 нг/мл показники виживаності становлять 53 та 76%, а при рівні ПСА > 2,5 нг/мл - тільки 8 і 26% відповідно. За даними дослідження Format і співавт. [44], безрецидивна виживаність хворих з наявністю біохімічного рецидиву після РПЕ становить 83% при рівні ПСА < 2,0 нг/мл та тільки 33% при рівні ПСА > 2,0 нг/мл до початку проведення ДПТ. За даними Nudell і співавт. [45], показники виживаності без ознак прогресування становлять 58% при рівні ПСА < 1,0 нг/мл і 21% у хворих при рівні ПСА > 1,0 нг/мл.

На підставі проведених досліджень ASTRO розроблені рекомендації, згідно з якими доза опромінення, що підводиться на ложа передміхурової залози, у хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ при рівні ПСА < 1,5 нг/мл повинна бути не менше 64 Гр [15]. Отримані дані підкріплені результатами інших досліджень [51-53], що показали істотні відмінності показників 5-річної загальної та безрецидивної виживаності у хворих, які отримували рятівну променеву терапію при виявленні тільки біохімічного рецидиву або пальпованих вузлових утворень після РПЕ.

Аналіз результатів великого рандомізованого дослідження SWOG 8974, метою якого було встановити, чи покращує віддалені результати терапії проведення негайної ад'ювантної ДПТ на ложе передміхурової залози у хворих з групи високого ризику, показав, що у пацієнтів з рівнем ПСА  $\leq$  0,2 нг/мл безрецидивна виживаність складає 77% [52]. У хворих з рівнем ПСА 0,2-1,0

нг/мл і  $> 1$  нг/мл показники 5-річної безрецидивної виживаності склали відповідно 34 і 0%. Отримані дані свідчать, що ад'ювантна ДПТ лока передміхурової залози ефективна навіть у групі хворих високого ризику, тим не менше терапевтичний ефект більш значний у підгрупі пацієнтів з невисоким рівнем ПСА.

У іншому дослідженні [53] зроблена оцінка прогностичних моделей з метою прогнозування результатів променевої терапії у 1603 хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ, які отримували лікування в 17 Північноамериканських центрах. Автори встановили значний взаємозв'язок між рівнем ПСА, під час проведення опромінення та ефективністю терапії, що проводиться: 6-річна біохімічна безрецидивна виживаність склала 48% у підгрупі хворих з рівнем ПСА  $< 0,5$  нг/мл і 40, 28 і 18% у підгрупах з ПСА 0,51-1,0, 1,01-1,5 і  $> 1,5$  нг/мл відповідно.

У дослідженні Egawa і співавт. [49] показники 5-річної біохімічної безрецидивної і загальної виживаності склали 69 і 96% у групі з відсутністю патології при ПРД, в порівнянні з 45 і 78% в підгрупі з пальпованих утвореннями відповідно. Тим не менше, у зв'язку з відсутністю результатів великих рандомізованих досліджень, а також тривалого періоду спостереження, вплив даного факту на показники віддаленої виживаності хворих залишається нез'ясованим.

### **19.6.2. Гормональна терапія (ГТ)**

У хворих з високим рівнем передопераційного ПСА ( $> 20$  нг / мл), диференціюванням пухлини за шкалою Глісона  $> 7$ , наявністю позитивного хірургічного краю, а також масивним виходом процесу за капсулу залози (pN3b, pN1) може бути показане проведення негайної ГТ [46 - 50]. Тим не менше вплив негайної ГТ на віддалені результати виживання хворих залишається неясним.

У ретроспективному багатоцентровому дослідженні, що включало 1352 хворих з рецидивом після РПЕ [51], негайна ГТ дозволила суттєво знизити частоту розвитку віддалених метастазів, у порівнянні з відстроченою ГТ. Проте не зазначено достовірних відмінностей показників віддаленої виживаності між групами.

Отримані дані підтверджені результатами іншого дослідження [54], яке показало, що рецидив у хворих з низькодиференційованими пухлинами (сума Глісона  $\geq 8$ ), а також стадією pT3 або pTxpN1 після проведення ДПТ на ложі видаленої залози після виконання РПЕ відзначено у всіх хворих, включених в аналіз.

У результаті відсутності достатньої кількості великих проспективних рандомізованих досліджень та тривалого періоду спостереження, питання про вибір оптимального методу лікування хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ або ДПТ залишається до кінця не вирішеним. Існує тільки невелика кількість досліджень, які оцінили клінічну значимість ранньої ГТ у хворих місцево-поширеним і метастатичним РПЗ [54, 55]. Існує думка, що для хворих з біохімічним рецидивом після РПЕ за наявності місцево-поширеного РПЗ pTxN1

ГТ буде ефективною тільки у деяких пацієнтів з високим ризиком наявності прихованих, невиявлених, віддалених метастазів.

Найбільш ефективним є проведення ГТ в режимі МАБ у хворих з невеликим за обсягом метастатичним ураженням. Так, відзначено значне поліпшення виживаності у хворих з біохімічним прогресуванням після радикального лікування на фоні ГТ в режимі МАБ [56, 57]. Однак поряд з протипухлинним ефектом на фоні проведення ГТ можливий розвиток побічних ефектів, таких як припливи, зниження лібідо, імпотенція, зниження м'язевої маси, остеопороз. За даними недавніх досліджень, при проведенні ГТ в режимі монотерапії антиандрогенами подібні ускладнення відзначали вкрай рідко. Так, найбільш частими видами побічних реакцій при проведенні монотерапії антиандрогенами хворим з приводу локалізованого та місцево-поширеного РПЗ були гінекомастія і підвищена чутливість молочних залоз. Такі побічні ефекти, як припливи, зниження лібідо, імпотенція, при монотерапії антиандрогенами відзначали достовірно рідше, ніж при застосуванні агоністів лютеїнізуючого гормон релізінг-гормону (ЛГРГ) та ГТ в режимі МАБ [58]. Крім того, при проведенні ГТ в режимі монотерапії бікалутамідом 150 мг відмічено достовірне зниження ризику об'єктивного прогресування процесу [59]. Таким чином, застосування ГТ в режимі монотерапії антиандрогенами може бути альтернативою іншим видам ГТ при лікуванні хворих молодого віку з біохімічним прогресуванням після радикального лікування.

Антиандрогени можуть представляти гарну альтернативу іншим видам депривації андрогенів при лікуванні біохімічного рецидиву, особливо у молодих і здорових чоловіків.

Нетрадиційним методом лікування хворих з біохімічним рецидивом є призначення монотерапії антиандрогенами в інтермітуючому режимі в комбінації з інгібіторами 5 $\alpha$ -редуктази [60-67]. Проте не дивлячись на потенційно задовільні результати подібного методу лікування, в даний час немає рандомізованих проспективних і клінічних досліджень з достатніми даними, що підтверджують ефективність застосування даної схеми протягом тривалого часу, що не дозволяє рекомендувати її для застосування в клінічній практиці. За результатами досліджень ефективності інтермітуючій ГТ у хворих з біохімічним рецидивом, слід зазначити, що рівні ПСА на момент початку досліджень і при закінченні ГТ значно відрізняються.

Найбільш достовірне і значиме дослідження в даній області, що дозволяє зробити клінічні висновки, проведено Тунп і співавт. [64]. У дослідження включено 150 хворих з біохімічним прогресуванням РПЗ після хірургічного лікування з рівнем ПСА > 3 нг/мл, хворим проводили ГТ в інтермітуючому режимі протягом 9 міс, в усіх хворих в процесі лікування відмічено зниження рівня ПСА до  $\leq 0,5$  нг/мл, ГТ відновлювали при підвищенні рівня ПСА > 3 нг/мл. Середній час спостереження склав 48 міс, середній час проведення ГТ - 26,6 міс. У жодного хворого, включеного в дослідження, не виявлено прогресування захворювання або розвитку гормонорефрактерного РПЗ.

У ряді досліджень при лікуванні хворих з біохімічним рецидивом використовували комбінацію фінастериду та флутаміду, так як обидва

препарати, працюючи спільно, блокують як інтрапростатичну конверсію тестостерону в дегідротестостерон (ДГТ), так і інтрацитоплазматичні рецептори до ДГТ [65-67]. В одному з останніх досліджень [66], що включає 73 хворих, комбіноване застосування фінастериду (10 нг/мл) і низької дози флутаміду (250 нг/мл) дозволило досягти зниження рівня ПСА в середньому до 1,35 нг/мл протягом 6 міс. Проте тільки в 62% випадків найбільш низький рівень ПСА становив < 0,2 нг/мл. За час спостереження 15 міс (середнє) ні в одного хворого не відзначали прогресування захворювання і ГТ в стандартних режимах не застосовували.

Для визначення ефективності даної схеми лікування необхідна її оцінка протягом більш тривалого періоду на великих групах хворих, крім того, слід провести III фазу рандомізованого дослідження з використанням сучасних антиандрогенів, що володіють меншою гастроінтестинальною та гепатотоксичністю.

### **19.6.3. Спостереження**

Тактика динамічного спостереження до виявлення метастатичних вогнищ може бути обрана у хворих з диференціованням пухлини  $\leq 7$  балів за Глісоном, розвитком біохімічного рецидиву більш ніж через 2 роки після хірургічного втручання і часом подвоєння ПСА більше 10 міс. У таких хворих середній час від розвитку біохімічного рецидиву до виявлення метастазів складе 8 років і середній період від появи метастатичних вогнищ до смерті ще 5 років.

### **19.6.4. Лікування біохімічного рецидиву після РПЕ**

#### **Рекомендації при підвищенні ПСА після радикальної простатектомії**

<b>Рекомендації</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
Локальний рецидив найкраще лікується рятівною дистанційною променевою терапією в дозі 64-66 Гр до того, як буде рівень ПСА < 0,5 нг/мл.	B
У пацієнтів із підозрою на місцевий рецидив, які непридатні або відмовляються від променевої терапії, доцільним є активне спостереження з можливою послідуною гормональною терапією	B
Біохімічний рецидив свідчить про системний рецидив, який краще лікувати антиандрогенною депривацією, що знизить частоту метастазування	B
Агоністи ЛГ-РГ/антагоністи ЛГ-РГ/білатеральна орхектомія чи бікалутамід (150 мг – щоденно) можуть бути використані в якості гормональної терапії.	A

### **19.7. Лікування рецидивів РПЗ після ДПТ**

У недавньому огляді Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), включити результати лікування 2336 пацієнтів з РПЗ,

Grossfeld і співавт. [68] продемонстрували, що 92% хворих, що перенесли ДПТ, в подальшому отримують ГТ з приводу біохімічного прогресування захворювання. Середній час до розвитку клінічного прогресування при відсутності лікування у даної групи хворих складає 3 роки. Варіантами лікування в цій групі хворих можуть бути як ГТ, так і місцевий вплив: кріотерапія, внутрішньотканинно променева терапія, рятівна РПЕ [69-74]. Рятівна РПЕ не отримала широкого визнання у зв'язку з великою кількістю ускладнень, таких як нетримання сечі, місцеві рецидиви, травми прямої кишки. Однак при ретельному відборі пацієнтів можливо значно поліпшити безрецидивну виживаність даної категорії хворих. Необхідно відзначити, що в більшість досліджень, присвячених рятівній РПЕ, включені хворі, які отримували лікування до широкого впровадження в клінічну практику дослідження рівня ПСА, а при ДПТ не застосовувалися сучасні технології, крім того, в більшості випадків місцевий рецидив виявляли на пізніх стадіях захворювання. Кількість ускладнень після рятівної РПЕ досягало 65%, що значно погіршувало якість життя хворих. У 60% випадків при виконанні рятівної РПЕ обсяг хірургічного втручання був розширений до передньої або тотальної екзентерації малого тазу, що було пов'язано з місцевим поширенням пухлинного процесу. Середній період до прогресування у даної категорії хворих складав 1,3 року [46, 49, 52, 53].

Результати останніх досліджень, у які включені хворі, що перенесли рятівну РПЕ протягом останніх 10 років, більш оптимістичні. Так, у дослідження Cheiler і співавт. [73] включено 40 хворих, яким виконана рятівна РПЕ, середній рівень ПСА становив 14 нг/мл. Залежно від рівня ПСА (> або < 10 нг/мл) 3-річний період безрецидивної виживаності становив 68 і 26%. У дослідження Garzotto і Weysmaqn [74] включено 24 хворих, яким була виконана рятівна РПЕ або цистпростатектомія в комбінації з неад'ювантною ГТ. За результатами дослідження, у групі хворих з неад'ювантною ГТ відзначено зниження ймовірності виявлення позитивного хірургічного краю (21%), в порівнянні з групою хворих, у яких не зазначено позитивної динаміки на фоні проведення ГТ (80%). Також відзначена кореляція безрецидивної виживаності та наявності позитивного хірургічного краю: так, 5-річна безрецидивна виживаність при позитивному хірургічному краї становила 44%, при негативному - 95%. У дослідженні Vaidye і Soloway [75] відзначені незначна кількість ускладнень, задовільна функція утримання сечі та біохімічне прогресування тільки в одному випадку через 36 місяців після рятівної РПЕ. Подібні результати отримані в дослідженні Stephenson і співавт. [76], в яке включено 100 хворих, що перенесли рятівну РПЕ з незначною кількістю інтра-та післяопераційних ускладнень. П'ятирічна безрецидивна виживаність у цій групі хворих не відрізнялася від виживання у групі хворих з аналогічною стадією пухлинного процесу після стандартної РПЕ. Пухлино-специфічна і загальна виживаність у даної групи хворих варіюють у межах 70-75% і 60-65% відповідно. В останніх дослідженнях локалізований РПЗ, негативний хірургічний край, відсутність інвазії сім'яних міхурців і наявності метастатичного ураження лімфатичних вузлів після рятівної РПЕ є

сприятливими факторами прогнозу. Безрецидивна виживаність у даної категорії хворих становить 70-80% у порівнянні з 40-60% у хворих з місцево-поширеним процесом [77]. Таким чином, рятівна РПЕ може бути рекомендована хворим з відсутністю вираженої супутньої патології, очікуваної тривалості життя > 10 років, клінічною стадією процесу менш Т2, диференціюванням пухлини за шкалою Глісона < 7, рівнем ПСА < 10 нг/мл.

В усіх інших пацієнтів визначення місцевого розповсюдження пухлинного процесу після ДПТ вкрай затруднено, у зв'язку з чим підвищується як ризик збільшення обсягу хірургічного втручання (передня, тотальна екзентерація малого таза), так і ризик післяопераційних ускладнень, а також спостерігається погіршення показників пухлино-специфічної виживаності.

#### ***19.7.1. Рятівна кріохірургічна абляція передміхурової залози (CSAP) при рецидивах після ДПТ***

Рятівна кріохірургічна абляція передміхурової залози (CSAP) розглядається як альтернатива рятівної РПЕ, передбачається, що перевагою даної методики є менша травматичність при рівній ефективності. Проте в даний час опубліковано лише кілька серій спостережень, і результати цих досліджень не є багатообіцяючими.

Pesters і співавт. [78] представили дані про 150 хворих, яким була виконана CSAP з приводу біохімічного прогресування після променевої терапії (n = 110) або іншого лікування (n = 40). Середній час спостереження склав 13,5 міс, протягом яких у 58% хворих було виявлено біохімічне прогресування, відсутність підвищення рівня ПСА виявлено тільки у 31% хворих. Практично в усіх хворих, які перенесли CSAP, були виявлені ускладнення лікування, найбільш часто виявляли: нетримання сечі (73%), симптоми обструкції сечових шляхів (67%), імпотенцію (72%), сильний біль в промежині (8%). Протягом 1 року після проведеного лікування сечовипускання відновилося у більшості хворих, значні порушення сечовипускання мали місце у 22% хворих з 53%. За результатами дослідження Cespedes і співавт. [79], ризик нетримання сечі та імпотенції протягом 12 місяців після кріотерапії становить 28 і 90% відповідно. Скарги на болі в прямій кишці пред'являли 8-40% хворих, у 4% випадків для корекції ускладнень після CSAP знадобилося хірургічне втручання. За даними проведених досліджень, тривала ремісія після виконання CSAP може мати місце у 50% хворих при рівні ПСА до лікування менше 10 нг/мл [80].

#### ***19.7.2. Рятівна брахітерапія при місцевому рецидиві після ДПТ***

Досвід виконання брахітерапії при місцевому рецидиві після ДПТ вкрай малий. Відомо єдине репрезентативне дослідження, присвячене брахітерапії при місцевому рецидиві після ДПТ, середній час спостереження в якому становить 64 міс [81 - 84]. Grado і співавт. навели дані про результати лікування 49 хворих, яким була виконана трансперінеальна брахітерапія під контролем ТРУЗД, 3 - і 5-річна пухлино-специфічна виживаність склала 48 і 43% відповідно. За даними Beyeret і співавт. [84], 5-річна виживаність без явищ біохімічного прогресування відзначена у 34-53% хворих при відсутності місцевого рецидиву РПЗ у 98% хворих. Однак за результатами даного

дослідження, відзначено високий рівень ускладнень: у 27% хворих діагностовано нетримання сечі, у 14% - гостра затримка сечі, у зв'язку з чим була виконана паліативна трансуретральна резекція передміхурової залози, в 4% випадків виявили постпроменеви виразку прямої кишки, що у 2% хворих вимагало накладення колостоми.

### **19.7.3. Спостереження**

Хворих з діагностованим місцевим рецидивом після ДПТ за відсутності ознак генералізації процесу (з низьким ризиком пізнього прогресування та повільним підйомом рівня ПСА) можливо залишити під ретельним динамічним спостереженням. За результатами ретроспективного дослідження, що включало 248 хворих, в якому проводили порівняльний аналіз ГТ і ретельного динамічного спостереження, не виявлено переваг ГТ у підгрупі хворих з часом подвоєння рівня ПСА > 12 міс. П'ятирічна виживаність у цій групі хворих без клінічного прогресування захворювання при проведенні ГТ становила 88%, при динамічному спостереженні 92% ( $p = 0,74$ ) [85].

### **Рекомендації при підвищенні ПСА після променевої терапії**

<b>Рекомендації</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
Локальний рецидив найкраще лікується рятівною радикальною простатектомією в ретельно відібраних хворих (ПСА < 10нг/мл, час подвоєння ПСА > 12 місяців, низькі дози брахітерапії, Глісон < 7).	B
Кріоабляція простати та інтенстиційна брахітерапія є альтернативною процедурою у пацієнтів із протипоказаннями до хірургії	B
У пацієнтів із передбачувальним рецидивом може бути застосована гормональна терапія	B

**Коментар робочої групи:** Кріоабляція та брахітерапія в Україні поки що не застосовуються.

### **19.9. Література**

1. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998;160(4):1398—404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751363>
2. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(3-4):166—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632490>



3. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare 1988—1990 (updated June 1993). *Urology* 1993;42(6):622—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256394>
4. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649—59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
5. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):211—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278094>
6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293—306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411025>
7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;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;163(6):1632—42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;65(4):1146—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
10. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;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;37(5):1035—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
12. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 65:965—74.
13. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
14. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141(4):873—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
15. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate

re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1155—63. <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;50(5):1212—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483331>

17. Obek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):762—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458361>

18. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160(4):1387—91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751361>

19. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607—11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>

20. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94(3):299—302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>

21. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3:108—14.

22. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231(2):279—385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064390>

23. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):1380—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271422>

24. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stiober F, Gruy B, Haim S, Langsteger W. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-flourocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 2006;8:43—8.

25. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006;176(3):954—60; discussion 960. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890665>

26. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission

tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99(6):1415—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428249>

27. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758218>

28. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan;35(1):18—23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891394>

29. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb;35(2):253—63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>

30. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008 Sep;113(6):895—904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18414809>

31. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008 Nov;47(11):1441—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>

32. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998;83(4):739—47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9708939>

33. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998;51(6):978—84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609636>

34. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998;159(6):2041-6;discussion 2046—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598514>

35. 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;94(4):987—96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920467>

36. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1995;149(5):1024—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
37. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1011—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
38. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996;47(2):225—31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607239>
39. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164(6):1998—2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900>
40. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):545—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590813>
41. Eastham JA, DiBlasio CJ, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy for recurrence of prostate cancer radiation therapy. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):211—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756084>
42. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):317—23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538500>
43. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156(5):1725—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863580>
44. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997;158(4):1436—9; discussion 1439—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302138>
45. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54(6):1049—57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604707>
46. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684859>
47. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159(1):173—7; discussion 177—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400465>
48. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an

ultrasensitive assay. *Urology* 1995;45(6):1022—7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7539559>

49. Egewa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999;53(1):148—55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886604>

50. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999;54(1):111—17.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414736>

51. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004;64(4):760—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491716>

52. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25(16):222—9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538167>

53. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035—41  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>

54. The MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235—46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>

55. Messing E, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New Engl J Med* 1999;341(24):1781—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>

56. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989;321(7):419—24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503724>

57. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and EORTC Data Cancer. *Eur Urol* 1998;33(2):144—51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519355>

58. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally

advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001;58(2):146—51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489683>

59. 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>

60. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchovsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999;3(3):287—92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851335>

61. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48(5):800—4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911533>

62. 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>

63. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998;51(1):137—44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457309>

64. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSArelapse 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.

65. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(S1):21—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496853>

66. 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).

67. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999;161(Suppl):299 (abstr).

68. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002;168(2):530—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131303>

69. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):900—2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492>

70. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):894—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491>

71. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio recurrent/ resistant prostate cancer. *J Urol* 1995;154(3):1103—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608>

72. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153(1):104—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>
73. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;51(5):789—95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610593>
74. Garzotto M, Wajsman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998;159(3):950-4;discussion 954—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190>
75. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164(6):1998—2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900>
76. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2239—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239>
77. Heidenreich A, Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy] *Urologe A* 2006;45(4):474—81. [article in German] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521>
78. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157(3):921—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600>
79. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997;157(1):237—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261>
80. Clarke HS Jr, Eskridge MR, El-Zawahry AM, Keane TE. Salvage cryosurgical ablation of the prostate for local recurrence after radiation therapy: improved outcomes utilizing a capromab pendetide scan and biopsy algorithm. *Can J Urol* 2007 Dec;14 Suppl 1:24—7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18163941>
81. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990;144(3):704—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388332>
82. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998;49(2):103—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10052875>
83. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886580>

84. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999;54(5):880—3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565751>

85. Pinover Wh, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97(4):1127—33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569615>



## 20. ГОРМОНОРЕФРАКТЕРНИЙ РПЗ

### 20.1. Введення

РПЗ - це гетерогенне захворювання. Механізми гормонального впливу на клітини РПЗ не повністю вивчені [1-5]. Проте відомо, що за відсутності гормонального впливу найбільш швидко розвиваються гормоннезалежні клітини РПЗ, що призводить до поступового заміщення ними інших видів пухлинних клітин. Основною причиною розвитку гормонорефрактерного РПЗ є зміна андрогенного регулювання [6]. Описано два незалежних, однак впливаючих один на одного механізми розвитку гормональної рефрактерності, один з яких залежить, а інший не залежить від андрогенних рецепторів (АР). Незалежні від АР механізми пов'язані з придушенням апоптозу внаслідок дерегуляції онкогенів. Високі рівні експресії bcl-2 часто спостерігаються при прогресуванні РПЗ, а bcl-2 здійснює регуляцію утворення мікротубуліну, що обумовлює його антиапоптотичний ефект [7-9]. У зв'язку з цим при хіміотерапевтичному лікуванні гормонорефрактерного РПЗ здійснюється пригнічення утворення мікротубуліну. При гормонорефрактерному РПЗ часто спостерігається мутація гену пухлинної супресії p53. Надекспресія bcl-2 і p53 в пухлинній тканині після РПЕ є предиктором агресивного клінічного перебігу пухлинного процесу [10-12]. Метою проведених у цей час клінічних досліджень є вивчення ролі bcl-2 та онкогену MDM2 в патогенезі прогресування РПЗ [14]. PTEN (phosphatase and tensin homolog) - ген-супресор, також, можливо, бере участь у цьому процесі [15]. Однак основним патогенетичним шляхом є механізм, пов'язаний з АР. Ліганднезалежна активація АР може здійснюватися шляхом активації тирозинкіназного патогенетичного шляху (IGF-1, KGF, EGF). Епідермальний фактор росту (EGF) також володіє сильним мітогеном строми передміхурової залози та епітеліальних клітин. Він продукується місцево у великій кількості і діє як паракринний стимулятор. В АР-незалежних пухлинах аутокринна стимуляція може ставати більш значимою, що може провокувати нерегульований ріст пухлини [16].

Ампліфікація андрогенних рецепторів (АР) у тканині передміхурової залози спостерігається у 1/3 хворих гормонорефрактерним РПЗ [17], що може призвести до гіперчутливості АР. Мутації АР можуть призводити до порушення їх функції [3-5, 18]. Оскільки мутації АР виявляють лише в невеликій субпопуляції пухлинних клітин, сумнівно, щоб цей факт мав істотний вплив на загальну гормональну нечутливість пухлини [19]. Можливо, що мутації АР можуть бути викликані впливом надлишкової кількості антиандрогену [20]. Нещодавне відкриття взаємодії між андрогенрегулюючим геном TMPRSS2 та сімейством онкогенів EGR-ETS [21] дозволило припустити наявність механізму регуляції онкогенів через патогенетичні механізми регуляції андрогенів. Механізм взаємодії генів заснований на асоціації андрогенчутливого елемента андрогенрегульованого гену, а також генів, які не піддаються андрогенній регуляції, але впливають на андрогенову регуляцію залежних генів. Імплікація даних генів при гормонорефрактерному РПЗ в даний час є тільки теоретичною. Навіть у хворих генералізованим РПЗ, яким виконана кастрація, метастатичні пухлинні вогнища містять значну концентрацію

андрогенів, що передбачає наявність високого рівня інтракринного синтезу [22, 23]. Можливо, що високий рівень внутрішньопростатичного холестеролу сприяє активації деяких андрогенних патогенетичних механізмів [1].

## 20.2. Визначення гормонорефрактерного РПЗ

Гормонорефрактерний РПЗ є гетерогенним захворюванням, що включає різні групи хворих з суттєво різними показниками виживаності (табл. 19).

**Таблиця 19. Показники виживаності хворих гормонорефрактерним РПЗ різних клінічних груп**

Характеристика хворих	Орієнтовні показники середньої виживаності
Хворі із зростанням ПСА без наявності клінічних симптомів:	
• без метастазів	24-27 міс
• з мінімальною кількістю метастатичних вогнищ	16-18 міс
• масивне метастатичне ураження	9-12 міс
Хворі із зростанням ПСА з наявністю клінічних симптомів:	
• з мінімальною кількістю метастатичних вогнищ	14-16 міс
• масивне метастатичне ураження	9-12 міс

Рекомендації щодо характеристики критеріїв рецидивного РПЗ після проведення гормонального лікування є спірними. Деякі дослідники опублікували ряд практичних рекомендацій для визначення гормонорефрактерного РПЗ [23-26].

Для трактування прогресуючого після проведення ГТ РПЗ використовують кілька термінів, включаючи: гормонорефрактерний РПЗ, андрогенезалежний РПЗ або гормонезалежний РПЗ [1]. Андрогенезалежний, але гормоночутливий РПЗ має бути диференційований від істинного гормонорефрактерного РПЗ. У той час, як у хворих гормоночутливим андрогенезалежним РПЗ можливе проведення ГТ другої лінії, наприклад, терапії естрогенами, кортикостероїдами, кетоконазолом, абіратероном (при впровадженні даного препарату в клінічну практику - див. нижче) або провести скасування антиандрогену, у хворих істинним гормонорефрактерним РПЗ така терапія неможлива.

**Табл. 20** приводить ключові визначення гормонорефрактерного РПЗ.

Кастраційний рівень тестостерону в сироватці крові (< 50 нг/дл або < 1,7 нмоль/л)

Три послідовних підвищення рівня ПСА з інтервалом не менше 1 тижня, що приводить до збільшення мінімального значення рівня ПСА, досягнутого в процесі проведеної терапії більш ніж на 50%, при рівні ПСА > 2 нг/мл

Скасування антиандрогену як мінімум 4 тижні тому \*

Прогресування кісткових вогнищ: збільшення або поява 2 нових вогнищ і більше за даним сканування кісток, поява нових осередків у м'яких тканинах, вимірних у відповідності до критеріїв RECIST \*\* або збільшення розмірів метастатичних лімфатичних вузлів > 2 см

\* Для відповідності критеріям гормонорефрактерного РПЗ прогресування захворювання повинно бути виявлено на фоні кастрації або другій лінії гормональної терапії.

\*\* За даними дослідження Therasse і співавт. [29].

### **20.3. Оцінка результатів терапії у хворих з андрогеннезалежним РПЗ**

У хворих на РПЗ оцінка результатів терапії може бути проведена відповідно до рекомендацій RECIST (оцінка критеріїв відповіді на терапію у хворих солідними пухлинами), як і для солідних пухлин [29]. Тим не менш у 80-90% хворих не визначається двовимірних вогнищ. Крім того, прогноз у хворих з наявністю м'якотканинних утворень зазвичай гірше, ніж у пацієнтів з наявністю тільки кісткових метастазів. Часто кількість кісткових вогнищ важко достовірно оцінити. Використання МРТ покращує діагностичні результати при верифікації аксіальних метастазів [30]. Оскільки причини смерті у хворих РПЗ часто проблематично встановити, більш достовірним показником може з'явитися загальна та пухлино-специфічна виживаність [31].

#### **20.3.1. Рівень ПСА, як критерій відповіді на терапію**

Рівень ПСА для оцінки ефективності терапії використовували у багатьох дослідженнях, незважаючи на те, що цього часу не існує чітких рекомендацій щодо належних показників ступеня та тривалості зниження ПСА. ПСА використовували, як швидкий скринінговий тест для оцінки ефективності терапії різними новими лікарськими препаратами. Тим не менше ефективність даного методу, як найбільш достовірного при оцінці відповіді на проведену терапію залишається спірною, що обмежує можливості його використання. Крім того, часто спостерігається істотна розбіжність рівня ПСА, в залежності від того чи іншого впливу лікарських препаратів на його продукцію пухлинними та здоровими клітинами. Вплив препаратів, які використовуються

для терапії гормонорефрактерного РПЗ, на концентрацію ПСА сироватки, необхідно враховувати в комплексі з іншими клінічними даними [32-39].

Тим не менше рядом досліджень було показано, що зниження рівня ПСА  $\geq 50\%$  від рівня до початку терапії асоційовано зі значною перевагою при оцінці показників виживаності [40, 41]. Так, за результатами дослідження Kelly і співавт. [40] продемонстровано, що у хворих, у яких відмічено зниження рівня ПСА  $\geq 50\%$  ( $n = 110$ ) від вихідного в процесі проведеної цитотоксичної терапії, медіана виживаності склала  $> 25$  міс у порівнянні з хворими, в яких такого зниження ПСА не зафіксовано (медіана виживаності - 8,6 міс). У дослідженні Smith і співавт. [41] показано, що у хворих зі зниженням рівня ПСА  $\geq 50\%$  від вихідного протягом принаймні 8 тижнів медіана виживаності склала 91 тижнів у порівнянні з 38 тиж у групі пацієнтів з меншим зниженням рівня ПСА.

За даними дослідження TAX 327, також відзначені достовірні переваги у показниках виживаності у хворих зі зниженням рівня ПСА  $< 4$  нг/мл - медіана виживаності у цій групі склала 33 міс., в порівнянні з 15,8 міс у групі хворих з більш високим рівнем маркера. Тим не менше з дослідження випливає, що ПСА-відповідь не була сурогатним маркером ефективності проведеної терапії, оскільки однакові показники ПСА-відповіді на терапію (45%) відмічені в обох групах хворих, які отримували терапію доцетакселом в той час, як поліпшення показників виживаності відзначено тільки у групі пацієнтів, які отримували доцетаксел в 3-тижневому режимі.

### **20.3.2. Інші параметри**

В даний час досліджуються інші маркери ефективності проведеної терапії. Серед них наявність можливої кореляції між позитивними знахідками при проведенні полімеразно-ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою і більш низькими показниками виживаності хворих [42], тим не менше ці дані слід підтвердити результатами інших досліджень, перш ніж рекомендувати їх до практичного застосування.

У хворих з наявністю симптомів кісткового ураження зменшення вираженості больового синдрому може бути використано для оцінки ефективності терапії [43].

### **20.3.3. Основні цілі досліджень, що проводяться**

Все більша кількість досліджень використовують в якості оцінки ефективності терапії суб'єктивні параметри. Тим не менше дослідники повинні мати на увазі наступні факти:

- У проведеному дослідженні необхідно використовувати чітко встановлені кінцеві цілі й параметри ефективності терапії, які можуть бути достатньо точно доказовими для підтвердження існуючих гіпотез.
- Необхідно охарактеризувати кожен параметр ефективності терапії індивідуально, так само, як часткову або повну відповідь на терапію.
- Слід використовувати параметр ПСА-відповіді на терапію в комплексі з іншими клінічними даними.

• Параметри якості життя варто оцінювати окремо у хворих з наявністю або відсутністю симптомів захворювання.

Тим не менше у щоденній клінічній практиці оцінка ефективності терапії повинна ґрунтуватися на полегшенні симптомів захворювання, збільшенні показників виживаності та інших встановлених цілях.

#### **20.4. Рекомендації з оцінки терапевтичного ефекту проведеного лікування**

Рекомендації	Рівень достовірності
• Зниження рівня ПСА $\geq 50\%$ від вихідного протягом 8 тижнів асоційоване з достовірно кращим прогнозом	1a
• У хворих з наявністю м'якотканинних метастазів оцінка відповіді на терапію повинна проводитися відповідно до критеріїв RECIST	1b
• У хворих поширеним гормонорефрактерним РПЗ з наявністю клінічної симптоматики терапевтичний ефект може бути охарактеризовано найбільш оптимально шляхом оцінки симптомів захворювання	1b

#### **20.5. ГТ у хворих гормонезалежним РПЗ**

Клінічна практика показала, що прогресування захворювання і розвиток гормонорефрактерного РПЗ виникає у хворих, незважаючи на проведену кастрацію. Для встановлення діагнозу гормонорефрактерного РПЗ необхідно, щоб прогресування захворювання спостерігалось при кастраційному рівні тестостерону  $< 50$  нг/дл ( $< 1,7$  нмоль/л) [24, 44].

Загальний ефект триваючої ГТ у хворих гормонорефрактерним РПЗ мінімальний. Однак рекомендації щодо необхідності продовження ГТ аналогами ЛГРГ у хворих РПЗ, незважаючи на прогресування захворювання, засновані на результатах дослідження Manni і співавт. [45], яке показало, що у хворих з відсутністю триваючої терапії аналогами ЛГРГ або без хірургічної кастрації відзначені значно гірші показники виживаності. Два недавніх дослідження не підтвердили ці дані, продемонструвавши лише незначні переваги виживаності у хворих, що продовжували отримувати терапію аналогами ЛГРГ на фоні 2-й і 3-ї лінії цитотоксичної терапії [46, 47].

Тим не менше за відсутності проспективних даних навіть про мінімальну перевагу андрогенної депривації свідчить від те, що дану терапію слід продовжувати у хворих гормонорефрактерним РПЗ.

### ***20.6. Друга лінія ГТ у хворих гормонорефрактерним РПЗ***

Для хворих з прогресуванням захворювання на фоні ГТ існує безліч терапевтичних підходів: можливість скасування антиандрогену, заміни одного антиандрогену іншим, призначення терапії естрогенами, а також використання інших, більш сучасних концепцій [48]. На схемі 1 показано можливий алгоритм терапії у хворих гормонорефрактерним РПЗ, а також орієнтовні показники відповіді на лікування.



асоційованих із збільшенням безрецидивної і загальної виживаності, відзначені низький рівень ПСА до початку терапії, а також відсутність віддалених метастазів. Слід зазначити, що отримані результати засновані на аналізі групи хворих, які отримували ГТ в режимі МАБ з подальшою відміною антиандрогену. До теперішнього часу не отримано результатів щодо ефекту відміни при проведенні другої лінії ГТ антиандрогенами.

Таким чином, скасування антиандрогену повинно бути першою лінією терапії у хворих із зростанням ПСА на фоні ГТ, незважаючи на те, що ефект даного методу обмежений (рівень достовірності 2).

**Таблиця 21. Частота і тривалість ПСА-відповіді у хворих після скасування антиандрогену**

Антиандроген	Число хворих	> 50% зниження ПСА, число хворих (%)	Тривалість відповіді, міс
Флутамід	57	16 (28%)	4,0
Флутамід	82	12 (15%)	3,5
Флутамід	39	11 (28%)	3,7
Флутамід	21	7 (33%)	3,7
Бікалутамід	17	5 (29%)	5,0
Загальні результати	210	44 (21%)	3 (медіана)

## **20.8. Терапевтичні альтернативи після проведення первісної ГТ**

За винятком пацієнтів з некастраційним рівнем тестостерону, буває складно передбачити, в якій популяції хворих буде відзначено відповідь на другу лінію ГТ [61].

### **20.8.1. Бікалутамід**

Бікалутамід є нестероїдним антиандрогеном, відповідь на терапію яким залежить від призначеної дози: чим вища доза препарату, тим істотніше відбувається зниження рівня ПСА [62]. Призначення антиандрогену у хворих із зростанням ПСА на фоні терапії аналогами ЛГРГ чи хірургічною кастрацією призводить до зниження рівня ПСА лише у невеликій кількості пацієнтів [63-65].



### **20.8.2. Заміна одного антиандрогену іншим**

Останнім часом інтерес став викликати інший метод ГТ другої лінії - заміна одного антиандрогену іншим [66]. Так, у 232 хворих із зростанням рівня ПСА на фоні ГТ в режимі МАБ (у 76% хворих верифікований РПЗ стадії M1b) ефект скасування антиандрогену відзначений у 31 (15,1%) хворого. Другу лінію ГТ проводили шляхом призначення іншого нестероїдного антиандрогену (наприклад, при терапії Флутамідом призначали бікалутамід, і навпаки). Відповідь на терапію у вигляді зниження рівня ПСА > 50% відмічено у 83 (35,8%) хворих незалежно від раніше зафіксованого ефекту відміни і тривав в середньому 6 міс. При цьому чим вище був рівень ПСА на момент початку ГТ другої лінії, тим коротше була тривалість відповіді на лікування.

### **20.8.3. Скасування антиандрогену із супутнім призначенням кетоконазолу**

Наднирники синтезують близько 10% андрогенів. Деякі пухлинні клітини у хворих андрогенонезалежним РПЗ мають здатність відновлювати андрогенну залежність, оскільки в ряді випадків спостерігається клінічна відповідь на подальшу антиандрогенну терапію - білатеральну адреналектомію або призначення препаратів, здатних пригнічувати синтез андрогенів наднирникових залоз. Призначення аміноглютетеміду, кетоконазолу або кортикостероїдів призводить до виникнення відповіді на лікування у вигляді зниження рівня ПСА у 24% хворих протягом 4 міс. Тим не менше супутнє призначення кетоконазолу одночасно зі скасуванням антиандрогену призводить до достовірно більшої частоті відповіді на терапію (32% хворих проти 11%) і більш тривалого зниження ПСА (8,6 міс проти 5,9 міс) порівняно з відміною антиандрогену без терапії кетоконазолом [71].

### **20.8.4. Терапія естрогенами**

На тваринних моделях показано, що в клітинах РПЗ звичайно спостерігається експресія естрогенових рецепторів в результаті їхньої гіперекспресії на фоні андрогенної аблації. В експериментах *in vitro* естроген сприяє виникненню мутацій андрогенового рецепторів у клітинах андрогенорезистентного РПЗ, в той час як терапія естрогенами у великих дозах сприяє виникненню відповіді у деякої кількості хворих на гормононезалежний РПЗ. Даний факт може бути обґрунтований блоком мітозу клітин, прямою цитотоксичною дією естрогенів або активацією механізму апоптозу [72, 73]. Недавні дослідження з використанням DES [74-76] показали, що відповідь на терапію у вигляді зниження рівня ПСА досягає 24-80%, а загальна 2-річна виживаність складає 63%. Тим не менше терапія DES, навіть у низьких дозах, асоційована з високим ризиком розвитку побічних ефектів: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок відмічено у 31% хворих, а інфаркт міокарду - у 7%.

Останні дослідження показали багатообіцяючі результати застосування нового інгібітора СYP17 абіратерону ацетату у хворих гормонорефрактерним РПЗ [77], включаючи пацієнтів, які отримували терапію кетоконазолом [78] і навіть доцетакселом [79]. Триває велике дослідження III фази, що включає 1158

хворих, первинною метою якого є оцінка результатів загальної виживаності. Застосування даного препарату знову підняло питання про визначення гормонорезистентного РПЗ, оскільки терапія абіратероном виявилася ефективною навіть у хворих, які отримували інтенсивне лікування, захворювання у яких трактувалося як гормонезалежне.

### 20.9. Негормональна терапія (цитотоксичні препарати)

Існує кілька доведених варіантів хіміотерапії для метастатичного гормонорефрактерного РПЗ (ГРРПЗ) (табл. 22). Значне поліпшення медіани виживаності на 2 міс спостерігали при хіміотерапії доцетакселом в порівнянні з комбінацією мітоксантрону і преднізолону [80, 81]. У дослідженні SWOG 99-16 полегшення болю було однаковим в обох групах, в той час як побічні ефекти значно частіше зустрічаються в групі доцетаксела, ніж мітоксантрону.

**Таблиця 22. Рівень відповіді ПСА, середня виживаність, час до прогресування та зменшення болю у великих проспективних рандомізованих дослідженнях III фази із застосування хіміотерапії у хворих ГРРПЗ**

Дослідження	Число хворих	Рівень відповіді ПСА > 50%	Зменшення болю	Виживаність	Час до прогресув
<b>Tax 327</b>					
Мітоксантрон		32%	22%	16,5 мі	-
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup>		45%	35% <sup>3</sup>	18,9 міс	-
Доцетаксел 30 мг/м <sup>2</sup>		48% <sup>1</sup>	31%	17,4 міс	-
<b>SWOG 99-16</b>					
Мітоксантрон	336	50%	-	17,5 міс <sup>2</sup>	6,3 міс <sup>1</sup>
Доцетаксел / естрамустін	338	27%	-	15,6 міс	3,2 міс
<b>CALGB 9182</b>					
Гідрокортизон	123	38% <sup>3a</sup>	-	12,3 міс	2,3 міс
Мітоксантрону/гідрокортизон	119	22%	-	12,6 міс	3,7 міс <sup>3a</sup>
<b>Tannock і співавт.</b>					
Преднізолон	81	22%	12%	-	43 тиж <sup>1</sup>
Мітоксантрону/преднізолон	80	33%	29% <sup>2</sup>	-	18 тижнів

Примітка. <sup>1</sup>p <0,000; <sup>1</sup>p = 0,001; <sup>3</sup>p = 0,01; <sup>3a</sup>p <0,03.

### **20.9.1. Час призначення хіміотерапії при метастатичному РПЗ**

Вибір часу призначення хіміотерапії при метастатичному ГРРПЗ варіює. У хворих з наявністю симптоматики рекомендується негайне призначення лікування з застосуванням, якщо можливо, 3-тижневого режиму введення, оскільки ця схема лікування асоціюється з поліпшенням показників виживаності. Однак щотижнева схема лікування призводить до схожого зменшення симптоматики і може бути призначена хворим, у яких неможливе проведення хіміотерапії за оптимальною схемою (рівень доказовості 1b), оскільки це лікування ефективніше, ніж спостереження [82]. Вибір часу призначення хіміотерапії для хворих з безсимптомним РПЗ не настільки очевидний і має обговорюватися індивідуально.

Описано декілька несприятливих прогностичних факторів, таких як рівень ПСА > 114 нг/мл, час подвоєння ПСА (PSA-DT) < 55 днів або присутність вісцеральних метастазів [83]. Також виявлено, що рівень С-реактивного білка (СРБ) нижче 8 мг/л (HR 2,96) корелює з кращими показниками виживаності [84]. Вік сам по собі не є протипоказанням до застосування доцетакселу [85].

В даний час для пацієнтів з неметастатичним ГРРПЗ єдиним показанням до проведення хіміотерапії є участь у клінічних дослідженнях, і хворим необхідно рекомендувати брати участь в них.

#### ***Таксани в комбінованому лікуванні***

Для поліпшення результатів лікування у кількох дослідженнях I і II фази комбінували таксани з анти-bcl-2, кальцитріолом (дослідження зупинили за несподіваної токсичності), ексісулідом і талідомід, що призводило до зниження рівня ПСА приблизно в 60% випадків [86-89]. У рандомізованому дослідженні II фази з вивчення комбінації доцетакселу з талідомід [86], 75 чоловіків з ГРРПЗ, що не отримували хіміотерапію, були рандомізовані на отримання доцетакселу в дозі 30 мг/м<sup>2</sup> протягом 5 з кожних 6 тижнів або доцетаксел в тій же дозі і схемі плюс талідомід по 200 мг перорально щодня. Зниження рівня ПСА  $\geq$  50% зустрічали частіше в групі, де вивчалася комбінація препаратів (53%) в порівнянні з групою тільки доцетакселу (37%) (статистично недостовірно). Медіана часу до прогресування та загальна виживаність у групі, що вивчала комбінації препаратів склали 5,9 міс і 68% відповідно при 18 міс спостереження, а в групі тільки доцетакселу - 3,7 міс і 43% (статистично недостовірно). Однак значні побічні ефекти з тромбоемболічними ускладненнями зареєстрували у 28% хворих, які отримували комбінацію препаратів у порівнянні з відсутністю таких ускладнень у групі доцетакселу. Недавнє дослідження III фази у хворих ГРРПЗ підтвердило потенційний інтерес до Талідоміду в порівнянні з плацебо у пацієнтів з неметастатичним процесом і виживанням без прогресування 15 міс проти 9,6 міс ( $p = 0,0002$ ) [90].

#### ***Мітоксантрон в комбінації з кортикостероїдами***

Комбінація Мітоксантрону з кортикостероїдами [37, 91] широко досліджена, головним чином у хворих ГРРПЗ з клінічними проявами кісткових метастазів. 244 генералізованих хворих ГРРПЗ, включених у дослідження

CALGB 9182 [91], були рандомізовані для отримання комбінації мітоксантрон + гідрокортизон (12 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні) і тільки гідрокортизон. У ході дослідження не виявлено відмінностей за показниками виживаності, рівнем ПСА та медіаною часу до прогресії. Проте у групі хворих, які отримували комбінацію препаратів, якість життя виявилася значно вищою.

У інше дослідження [37] включено 161 хворий ГРПЗ з болями в метастатичних кісткових вогнищах. Пацієнти були рандомізовані на отримання комбінації мітоксантрон + преднізолон і тільки преднізолон. У групі комбінованого лікування відмічено значне зменшення інтенсивності больового синдрому, ніж у групі монотерапії преднізолоном (29 і 12% відповідно,  $p = 0,01$ ). Більш того, тривалість паліативного анальгезуючого ефекту була істотно довша при лікуванні мітоксантроном (43 тиж проти 18 тиж,  $p = 0,0001$ ). Незважаючи на те що в ході дослідження не виявлено достовірних відмінностей за показниками рівня ПСА і медіани виживаності, якість життя була істотно вищою за рахунок зниження больового синдрому.

### ***Альтернативні комбінації***

У проспективних дослідженнях II фази продемонстровані обнадійливі результати застосування альтернативних схем лікування, включаючи застосування доксорубіцину, вінорельбіна, комбінації паклітакселу, карбоплатину і естрамустіна, комбінації вінбластин, доксорубіцину і радіонуклідів, а також комбінації доцетаксела і мітоксантрону [92-98]. Відсутність репрезентативних досліджень III фази і невизначеність тривалості періоду ефективності є основними проблемами застосування даних лікувальних схем.

### ***Естрамустін у комбінованій терапії***

Багатообіцяючі результати були отримані в проспективних дослідженнях III фази, що вивчали дію комбінації естрамустіна з іншими препаратами, синергічно діють на мікротрубочки клітин [99]. Естрамустін + вінбластин - найбільш вивчена комбінація лікування. Незважаючи на різні дози естрамустіна і вінбластину, що використовуються в рандомізованих дослідженнях, три різних протоколи виявили позитивну динаміку за різними критеріями відповіді. Хоча час до прогресування, а також частота зниження рівня ПСА більш ніж у два рази були вищими у групі комбінованого лікування, медіана виживаності в групі комбінованої терапії (естрамустін + вінбластин) і в групі монотерапії естрамустіном достовірно не відрізнялися [100]. Нещодавно проведений метааналіз [101] показав, що додавання естрамустіна в схему хіміотерапії збільшує загальну виживаність і час до біохімічного прогресування. Однак у свою чергу естрамустін істотно підвищує (до 7%) ризик тромбоемболічних ускладнень, що вимагає профілактичного призначення кумадіна.

***Коментар робочої групи:*** препарати «Естрамустін», «Ексісулід» та «Талідомід» в Україні не зареєстровані

### ***Пероральний циклофосфамід***

Парентеральне застосування циклофосфаміду вивчено у великій кількості досліджень. Проте в даний час найбільший інтерес викликає пероральний циклофосфамід, який видається менш токсичним і більш ефективним, ніж внутрішньовенний [103, 104]. Дослідження із застосування перорального циклофосфаміду та перорального етопозиду у 20 хворих показало обнадійливі результати [105, 106]. Цисплатин і карбоплатин окремо мають протипухлинну активність при РПЗ, а також доведено синергізм етопозиду або паклітакселу при лікуванні пухлин інших локалізацій, таких як рак легенів і рак яєчників. Естрамустін також демонструє синергізм дії з цими препаратами, в зв'язку з чим комбінація трьох цитостатиків в даний час вивчається. Комбіноване застосування естрамустіна, етопозид і цисплатину (або карбоплатину) володіє значною активністю при низькодиференційованих ГРРПЗ. Застосування естрамустіна в комбінації з етопозидом і паклітакселом також призводить до високої частоти відповіді [107].

### ***Сурамін***

Протипухлинна активність сураміну, ймовірно, пов'язана з придушенням зв'язування факторів росту (наприклад, TGF-beta) з їх рецепторами, яке потенціює даний препарат. Нещодавно отримані результати відновили початковий інтерес до застосування сураміну у хворих ГРРПЗ [108-110].

### ***Рятівна хіміотерапія***

Так як хворі, що отримують доцетакселвмісну хіміотерапію з приводу ГРРПЗ, прогресують через 6-8 міс лікування, проведена велика кількість клінічних досліджень, присвячених рятівній хіміотерапії. Результати визначили найбільш прийнятні підходи: інтермітуюча хіміотерапія доцетакселом [111, 112], таргетная терапія [113, 114] і терапія другої лінії сатраплатіном [115].

Інтермітуючу терапію другої лінії доцетакселом використовували в декількох групах хворих з підтвердженою чутливістю до першої лінії лікування доцетакселом [111, 112, 116]. Зниження рівня ПСА може бути досягнуто приблизно у 60% хворих з медіаною часу до прогресування близько 6 міс, у той час як ступінь вираженості токсичних ефектів невисока і порівнянна з терапією доцетакселом першої лінії. Інший, нещодавно запропонований підхід - таргетная терапія [111-118], але потребує проведення клінічних досліджень з великим числом хворих.

Платиновмісні схеми хіміотерапії вже досліджені у групах пацієнтів з ГРРПЗ. Незважаючи на обнадійливі результати клінічних досліджень, що продемонстрували активність комплексу платини сатраплатина при лікуванні ГРРПЗ [39, 41], в 2008 р. цей препарат не був зареєстрований FDA для лікування ГРРПЗ.

Багато нових препарати, такі як гефітініб, бевацізумаб (дослідження III фази CALB 90401), облімерсен (дослідження III фази EORTC 30021), а також вакцина G-Vax [119], вивчаються в дослідженнях III фази. Пацієнти повинні залучатися до участі в протоколах.

**Коментар робочої групи: препарати: «Сурамін», «Сатраплатин», «Гефітініб» «Бевацизумаб» та «Облімерсен» в Україні не зареєстрований**

## **20.10. Паліативна терапія**

### **20.10.1. Больові кісткові метастази**

Кісткова біль метастатичної природи розвивається у більшості хворих ГРРПЗ. У таких випадках високоефективна ДПТ [120], навіть при одиничних переломах [121]. Два радіоізотопи стронцій-89 і самарій-153 можуть зменшити або повністю зняти кісткові болі у 70% хворих, але не рекомендуються до застосування в запущених випадках больового синдрому. Незважаючи на недавнє дослідження I фази, яке показало керовану гематологічну токсичність при повторному призначенні доцетаксела і самаріума-153 [123], раннє застосування радіоізотопів може призвести до розвитку мієлосупресії, що ускладнює подальше проведення хіміотерапії [106, 122]. Використання самаріума-153 як консолідувальної терапії після зареєстрованої відповіді на доцетаксел може також допомогти при початкових метастатичних болях в кістках [124]. Паліативне лікування хворих з метастатичними болями в кістках з використанням інших радіоактивних ізотопів, наприклад радіума-223, за даними дослідження II фази, дуже перспективне в плані полегшення больового синдрому та покращення показників загальної виживаності, при цьому відзначені лише помірні гематологічні токсичні ефекти [125].

### **20.10.2. Загальні ускладнення метастазів у кістках**

Загальні ускладнення метастазів у кістках включають кістковий біль, перелом або деформацію хребта, патологічні переломи та компресію спинного мозку. Остеопороз також може бути причиною переломів і потребує призначення превентивного лікування (див. вище). Цементування є ефективним лікуванням больових переломів і, таким чином, впливає і на якість життя [126]. Однак поки ще залишається важливим виконання паліативних хірургічних втручань, які є ефективними при лікуванні остеобластичних вогнищ [127, 128].

Загрозлива компресія спинного мозку є дуже небезпечною ситуацією. Вона повинна бути виявлена як можна раніше, а пацієнт повинен бути навчений розпізнавати початкові симптоми. При підозрі на компресію спинного мозку необхідно якомога раніше призначити високі дози кортикостероїдів та виконати МРТ. Необхідно провести консилиум з нейрохірургом для обговорення можливостей декомпресії [129]. При неможливості операції ДПТ є методом вибору.

### **20.10.3. Бісфосфонати**

Останнім часом бісфосфонати використовуються для інгібування резорбції кісток, обумовленої діями остеокластів і попередників остеокластів при ГРРПЗ, що дозволяє ефективно лікувати кісткові ускладнення, а також полегшувати больовий синдром. В одному найбільш великому дослідженні III

фази [130] 643 хворих ГРРПЗ з метастазами в кістках були рандомізовані для отримання золедронової кислоти в дозі 8 або 4 мг кожні 3 тижні протягом 15 місяців або плацебо. До 15-го і 24-го місяця спостереження у хворих, які отримували 4 мг золедронової кислоти, було зареєстровано менше ускладнень, пов'язаних з кістками, ніж у групі плацебо (44% проти 33%,  $p = 0,021$ ), а також менше патологічних переломів (13,1% проти 22,1%,  $p = 0,015$ ). Більше того, час до виникнення перших ускладнень, пов'язаних з кістковими метастазами у групі пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, був більший, що в свою чергу покращило і якість життя. Спочатку пацієнти були рандомізовані в групи які отримували 4 або 8 мг, однак пізніше через токсичних ефектів доза була знижена до 4 мг. В даний час бісфосфонати можуть бути призначені хворим ГРРПЗ з кістковими метастазами з метою профілактики ускладнень кожні 3 тижні та частіше.

Необхідно завжди пам'ятати про токсичні ускладнення, наприклад некроз нижньої щелепи, особливо при застосуванні амінобісфосфонатів [131]. Перед початком прийому препарату хворий повинен бути оглянутий стоматологом. Ризик некрозу нижньої щелепи зростає при наявності в анамнезі травми, хірургічного втручання або інфекції щелепно-лицевої ділянки, а також тривалого використання внутрішньовенних бісфосфонатів [132].

Біль внаслідок метастатичного ураження кісток скелета є одним з найбільш неприємних ускладнень при ГРРПЗ. Бісфосфонати високоєфективні, за даними невеликих відкритих досліджень (частота відповіді досягає 70-80%), а також пов'язані з низькою частотою побічних ефектів, що робить їх ідеальною симптоматичною терапією поширеного ГРРПЗ [43, 133]. Бісфосфонати повинні призначатися на ранньому етапі лікування симптомно ГРРПЗ. Критичні проблеми паліативної терапії виникають при призначенні додаткового системного лікування, з приводу болю, запорів, втрати апетиту, нудоти, депресії, втоми (паліативна ДПТ, кортизон, анальгетики та антиеметики).

ГРРПЗ зазвичай є виснажливим захворюванням, часто спостерігається у літніх чоловіків, і вимагає мультидисциплінарного підходу, включаючи участь фахівців онкологів, радіологів, урологів, медичних сестер, психологів та соціальних працівників [134].

### **20.11. Лікування після ГТ**

### **20.12. Керівництво та рекомендації щодо цитотоксичної терапії ГРРПЗ**

#### **Рекомендації щодо цитотоксичної терапії у хворих на гормон-резистентний рак простати**

<b>Рекомендації</b>	<b>Ступінь достовірності</b>
До хворих на гормон-рефрактерний рак простати слід застосовувати мультидисциплінарний підхід	
При неметастатичному ГРРПЗ цитотоксична терапія повинна використовуватись тільки в умовах клінічних випробувань	<b>B</b>

Рекомендації	Ступінь достовірності
У пацієнтів із підвищеним рівнем ПСА тільки два послідовних підвищення рівня ПСА сироватки крові вище попереднього повинні бути задокументовані	B
Перед лікуванням, рівень тестостерону в сироватці крові повинен бути нижчим 50нг/дл	B
Перед лікуванням, рівень ПСА в сироватці крові повинен бути вищим 2нг/мл з метою коректності оцінки терапевтичного ефекту	
Перед лікуванням потенційні переваги подальшої терапії та її побічні ефекти повинні бути обговорені з пацієнтом	B
У хворих на метастатичний ГРРПЗ, які є кандидатами до цитотоксичної терапії, доцетаксел в дозі 75мг/м <sup>2</sup> кожних 3 тижні є препаратом вибору, так як показав значне збільшення показника виживаності	A
Якщо хіміотерапія прозначається хворим на ГРРПЗ із кістковими метастазами, показані доцетаксел чи мітоксантрон в комбінації з преднізолоном чи гідрокортизоном. Якщо немає протипоказань, доцетаксел має перевагу щодо зменшення больового синдрому	A
У пацієнтів із рецидивом після першої лінії хіміотерапії, кабазітаксел чи абіратерон є препаратами вибору для II-ї лінії терапії	A
Повторне лікування доцетакселом може бути показане пацієнтам у випадках раніше отриманого позитивного ефекту	B
В інших випадках лікування повинно бути призначене відповідно до індивідуальних особливостей пацієнта. Якщо пацієнт не може отримувати кабазітаксел чи абіратерон, можливе повторне призначення доцетакселу	A

***Рекомендації щодо неспецифічного лікування хворих на гормон-резистентний рак простати***

Рекомендації	Ступінь достовірності
Обстеження та лікування пацієнтів із больовим синдромом, викликаним метастазами в кістки скелету, повинні бути спрямовані на покращення якості життя та зменшення болю	A
Тактика лікування з найвищою ефективністю та низькою частотою побічних проявів є основною метою терапії	A
Бісфосфонати (золендронові кислота) рекомендовано пацієнтам із кістковими метастазами з метою запобігання кісткових ускладнень. Але переваги повинні бути збалансовані з токсичністю цих препаратів, зокрема слід уникати некрозу	A



Рекомендації	Ступінь достовірності
щелепи	
Кальцій та вітамін D повинні систематично застосовуватись при використанні бісфосфонатів	A
Рекомендовано в лікуванні кісткових метастазів раннє використання паліативного лікування, такого як: радіонукліди, дистанційна променева терапія, анальгетики	B
У пацієнтів з неврологічною симптоматикою, хірургія спинного мозку чи декомпресійна променева терапія може бути використана в невідкладних станах. Завжди повинні бути спочатку призначені високі дози кортикостероїдів	A

**Коментар робочої групи:** діюча речовина за МНН «Абіратерон» на даний час в Україні не зареєстрована.

### 20.16. Література

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;41(12 Pt 1):5070—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7307008>

2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983;43(4):1809—18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831420>

3. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332(21):1393—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723794>

4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995;80(12):3494—500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530589>

5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinanen R, Tammela T, Isola J, Kalloniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A (abstr 603). 6. Schroder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008;53(6):1129—37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262723>

7. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57(2):229—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000560>

8. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(20):1657—69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692074>

9. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997;3(8):1389—97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815823>
10. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156(4):1511—6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808919>
11. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158(1):131—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186339>
12. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8(1):11—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299577>
13. Chi KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005;23(1):33—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723221>
14. Zhang Z, Li M, Wang H, Agrawal S, Zhang R. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(20):11636—41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130078>
15. Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, Looijenga LH, van Gurp RJ, Stoop H, van der Kwast TH, Trapman J. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006;208(5):699—707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402365>
16. Kim IY, Ahn HJ, Zelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996;2(8):1255—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816295>
17. Koivisto PA, Schleutker J, Helin H, Ehren-van Eekelen C, Kallioniemi OP, Trapman J. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3578—82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589774>
18. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruitter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22—45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10047972>
19. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996;2(2):389—98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816182>
20. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW, Vogelzang NJ, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003;21(14):2673—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860943>

21. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310(5748):644—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254181>
22. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66(5):2815—25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510604>
23. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higuera C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148—59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
24. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160(4):1220—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751323>
25. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, OHW, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3461—67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550143>
26. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39(2):121—30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223670>
27. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (huntingt)* 1997;11(10):1551—60; discussion 1560—3, 1567—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348559>
28. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994;21(5):620—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524155>
29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>
30. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005;65(2):178—87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948151>

31. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1623—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606>
32. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33(4):560—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274435>
33. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(4):607—15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
34. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(4):683—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512126>
35. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2005—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523606>
36. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormonerefractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1754—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383436>
37. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756—64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
38. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999;26(2):303—10, viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361553>
39. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone- refractory disease. *J Clin Oncol* 1990;8(11):1830—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700078>
40. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(4):607—15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
41. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1835—43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586898>
42. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-

specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997;50(1):100—5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218026>

43. 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;165(1):136—40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1112538>

44. 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;17(1):49—50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456197>

45. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, Whitehersey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456—66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>

46. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormonerefractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>

47. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868—75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>

48. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003;62(Suppl 1):87—94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747046>

49. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149(3):607—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>

50. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormonerefractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1566—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>

51. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43(3):408—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>

52. 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;153(6):1946—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>

53. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>

54. 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>

55. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2928—38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256137>
56. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bubley GJ. high dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159(1):149—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400459>
57. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245 (abstr).
58. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20(3):308—10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167760>
59. 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;73(12):1576—80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664133>
60. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88(4):825—34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
61. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>
62. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1046—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428326>
63. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995;23:43—62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621473>
64. 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;7(5):17—24, 27; discussion 27—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512779>
65. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):448—53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541862>
66. Suzuki H, Okihara K, Miyake H, Fujisawa M, Miyoshi S, Matsumoto T, Fujii M, Takihana Y, Usui T, Matsuda T, Ozono S, Kumon H, Ichikawa T, Miki T; Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008;180(3):921—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635218>

67. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of 'hormone refractory' prostate cancer. *Natl Cancer Inst* 1994;86(3):222—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506794>
68. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150(3):908—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>
69. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(4):319—22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370740>
70. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1068—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428329>
71. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang N. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgenindependent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025—33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>
72. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. high-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989;34(3):134—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476882>
73. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):908—17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656443>
74. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52(2):257—60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697791>
75. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1—2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169—72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
76. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bublely GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3705—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>
77. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folkerd E, Clark J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, de Bono JS. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563—71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645193>

78. Ryan, M. Smith MR, Rosenberg JE, Lin AM, Taplin M, Kantoff PW, Huey V, Kim J, Small EJ. Impact of prior ketoconazole therapy on response proportion to abiraterone acetate, a 17-alpha hydroxylase C17,20-lyase inhibitor in castration resistant prostate cancer (CRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5018. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/5018](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5018)
79. Danila DC, Rathkopf DE, Morris MJ, Slovin SF, Schwartz LH, Farmer K, Anand A, Haqq C, Fleisher M, Scher HI. Abiraterone acetate and prednisone in patients (Pts) with progressive metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) after failure of docetaxel-based chemotherapy. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5019. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/5019](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5019)
80. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1513—20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>
81. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1502—12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
82. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691—8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>
83. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, de Wit R, Tannock I, Armstrong AJ. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (hRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5058. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/5058](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5058)
84. Graff J, Lalani AS, Lee S, Curd JG, Henner WD, Ryan CW, Venner PM, Ruether JD, Chi KN, Beer TM, ASCENT Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer (AIPC): Results from the ASCENT trial. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5074. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/5074](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5074)
85. Bompas E, Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzeboc P, Flechon A, Joly F, Ferrero J, Fizazi K. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (> 75 years) with castration resistant prostate cancer (CRPC): A French National study of 175 patients. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5145.
86. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD.



Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2532—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226321>

87. 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;28(4 Suppl 15):67—70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685732>

88. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):49—55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685729>

89. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):56—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685730>

86. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2532—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522632>

87. 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;28(4 Suppl 15):67—70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685732>

88. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):49—55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685729>

89. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):56—61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685730>

90. Figg W, Aragon-Ching JB, Steinberg, Gulley JL, Arlen PM, Sartor O, Petrylak DP, Higano CS, Hussain MH, Dahut WL. Randomized phase III trial of thalidomide (Th) or placebo (P) for non-metastatic PSA recurrent prostate cancer (PCa) treated with intermittent therapy. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008;26(15S):

91. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>

92. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2509—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331330>

93. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of

patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2003;98(2):269—76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872344>

94. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumour activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995;76(3):453—62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625127>

95. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HL. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2208—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545218>

96. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3369—75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177096>

97. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, Van Erps P, Theodore C, Koriakine O, Oliver T, Lebowitz D, Debois M, Zurlo A, Collette L; Genitourinary Tract Group of the EORTC. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005;68(1):2—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741753>

98. Oudard S, Caty A, Humblet Y, Beauduin M, Suc E, Piccart M, Rolland F, Fumoleau P, Bugat R, Houyau P, Monnier A, Sun X, Montcuquet P, Breza J, Novak J, Gil T, Chopin D. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001;12(6):847—52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484963>

99. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, Heidenreich A. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract 281.

100. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1425—7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467765>

101. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, Logothetis CJ, Pignon JP, Michiels S; Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;8(11):994—1000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942366>

102. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Konkle BA, Vaughn DJ; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Presbyterian hospital of the University of Pennsylvania,

Philadelphia, PA. Risk of thromboembolic events (TE) with estramustine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): results of a meta-analysis. Abstract. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22: #1581.

103. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur Urol Suppl 2006;5(2):93, abstract 289. 104. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2004;3(3):165—73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>

105. Sternberg CN, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PHTJ., Collette L, Debois M, Zurlo A. Randomized phase III trial of a new oral platinum, satraplatin (JM-216) plus prednisone or prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22, abstract 1586.

106. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, Crook J, Gulenchyn KY, Hong KE, Wesolowski C, Yardlye J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25(5):805—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478230>

107. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. Cancer 2003;98(2):269—76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872344>

108. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumour activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. Cancer 1995;76(3):453—62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625127>

109. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HL. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 1995;13(9):2208—13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545218>

110. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. J Clin Oncol 2002;20(16):3369—75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177096>

111. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, Heidenreich A. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. Eur Urol Suppl 2006;5(2):93, abstr 281.

112. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate

cancer. Br J Cancer 2004;91(8):1425—7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467765>

113. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract 289.

114. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004;3(3):165—73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>

115. Sternberg CN, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PHTJ, Collette L, Debois M, Zurlo A. Randomized phase III trial of a new oral platinum, satraplatin (JM-216) plus prednisone or prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*: 2003;22, abstract 1586.

116. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Bliss J, Tanguay JD, Glaholm J. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer. *Abstract. J Clin Oncol* 2008;26(15S): #16016.  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/16066](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/16066)

117. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004;3(3):165—73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>

118. Periman PO, Sonpavde G, Bernold DM, Weckstein DJ, Williams AW, Zhan F, Boehm KA, Asma L, Hutson TE. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxelbased chemotherapy. *Abstract. J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5157.  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/5157](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5157)

119. Small EJ, Schellhamme PF, Higano CS, Neumanaitis J, Valone F, Hershberg R. Results of a placebocontrolled phase III trial of immunotherapy with APC8015for patients with hormone refractory prostate Cancer (hRPC). *Abstract. J Clin Oncol* 2005;23(16S): #4500.  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/4500](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/4500)

120. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008;26(23):3879—85.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056>

121. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh Jh, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798—804.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>

122. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004;101(5):948—56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329902>

123. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Stephenson RD, Hong C, Slovin SF, Solit D, Rathkopf DE, Carrasquillo JA, Larson SM, Scher HI. Phase I study of docetaxel (Tax) and 153Sm repetitively administered for castrate metastatic prostate cancer

(CMPC). Abstract. *J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5001.  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/5001](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5001)

124. Laplanche A, Beuzeboc P, Lumbroso J, Massard C, Plantade A, Escudier B, Di Palma M, Bouzy J, Haddad V, Fizazi K. A phase II trial of docetaxel and samarium in patients with bone metastases from castration-refractory prostate cancer (CRPC). Abstract. *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5122.  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/5122](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5122)

125. Nilsson S, Franzen L, Tyrrell C, Blom R, Tennvall JT, Lennernas B, Johannessen DC, Sokal M, Parker C, Bruland OS. 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* 2007;25(18S): #5071.  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/5071](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5071)

126. 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;5(3):276—83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018>

127. 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;61(3):531—7; discussion 537—8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965>

128. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(5):642—51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275>

129. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8;(4):CD006716.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>

130. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458—68.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>

131. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crino L, Dirix L, Gnani M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thurlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19(3):420—32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>

132. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Vaananen K, Pylkkanen L, Pecherstorfer M, Aapro MS. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and nonaminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol hematol* 2007;64(3):198—207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855108>

133. 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>

134. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15(1):56—64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140>

## 21. ЗВ'ЯЗОК З ПАЦІЄНТОМ ТА ЙОГО ПІДТРИМКА

### 21.1 Вступ

Інформаційну підтримку та догляд необхідно зосередити на потребах окремих осіб, оскільки вони виникають як наслідок розвитку раку передміхурової залози або його лікування, так само як і потреби їх партнерів та опікунів.

Багато основних засобів спілкування та потреб пацієнтів з раком передміхурової залози розглянуто в іншій настанові від Національного інституту охорони здоров'я та належної клінічної практики (NICE 2002; 2004), Уельської урядової асамблеї (2005) та Департаменту охорони здоров'я (2004a; 2004b), який присвячено онкологічним захворюванням в урології та їх паліативному лікуванню.

В попередньому виданні настанови NICE та ДН розглянуто багато засобів зв'язку та інформаційних потреб пацієнтів з раком передміхурової залози. Згідно даним Національного бюро аудиту (2005a; 2005b) ці рекомендації залишаються прийнятними, однак для цієї групи хворих вони були реалізовані в недостатній мірі.

### *Коментар робочої групи*

*В Україні відсутнє національне бюро аудиту контролю якості медичної допомоги.*

Інформаційні потреби пацієнтів з раком передміхурової залози включають:

- головні дані по анатомії та патології, щоб дати змогу пацієнтам та їх опікунам зрозуміти, яким чином рак передміхурової залози може впливати на них;
- мету, ризики та вірогідні впливи запропонованих діагностичних процедур;
- вірогідний діапазон впливу та швидкість прогресії раку передміхурової залози;
- вибір лікування, включаючи вірогідність поліпшення виживання або зменшення симптомів. Для цього необхідно забезпечити інформацією щодо відомих переваг, невизначених переваг, відомих ризиків та потенційних короткочасних та довготривалих побічних ефектів;
- причини, за якими індивідуум може вирішити обрати або не обрати радикальне лікування тимчасово або протягом тривалого часу;
- вплив, який лікування раку передміхурової залози може спричинити на якість життя індивідуума, включаючи його взаємовідносини зі своїм партнером;
- причини для невтручання, які можуть бути запропоновані індивідууму;
- урологічне, онкологічне, радіологічне, паліативне лікування та інші відповідні послуги;
- інші джерела інформації, знайдені самостійно джерела підтримки.

Значна кількість пацієнтів похилого віку має рак передміхурової залози, і багато їх потреб визначені та прописані в стандартах “National Service Framework for Older People” (Департамент охорони здоров’я, 2001).

Як відомо, чоловічі потреби в підтримці відрізняються від жіночих. Пацієнти відчують підтримку, головним чином, через наявність відповідної інформації. Хоча пацієнти неохоче погоджуються на доступ до служби підтримки, це може залежати від таких факторів, як вік. Деякі пацієнти прихильно ставляться до консультативної допомоги. Однак є ознаки того, що пацієнти віддають перевагу групам підтримки не стільки для одержання емоційної підтримки, скільки для передачі та отримання інформації.

Партнери сприймаються як головні опікуни та можуть пережити більші страждання, аніж пацієнти з раком передміхурової залози. Як вважають, партнери є зацікавленішими в пошуку належної інформації, ніж самі пацієнти з раком передміхурової залози, хоч така турбота може приносити як користь, так і зашкодити. Зазвичай, партнери прагнуть допомогти прийняти рішення, але в той же час це може призвести до паніки та до нездатності знайти необхідну інформацію.

## **21.2. Зв'язок з пацієнтами, хворими на рак передміхурової залози, їх партнерами та опікунами**

Цей розділ сфокусовано на тому, яким чином надавати специфічну інформацію та яким чином можна збільшити та полегшити здатність пацієнтів прийняти рішення щодо вибору лікування.

Діагноз, визначення стадійності або метод лікування пацієнта з раком передміхурової залози спочатку потребують обговорення того, яким чином буде отримана відповідна інформація та досягнуті взаємовідносини між пацієнтом та командами, які його контролюють.

Члени онкоурологічної мультидисциплінарної команди (MDT) відповідальні за повідомлення інформації спеціаліста пацієнтам з раком передміхурової залози та зобов'язані визначити “ключового спеціаліста для кожного пацієнта” (Департамент охорони здоров’я, 2004a). Усі пацієнти потребують повної інформації про їх захворювання та засоби лікування, однак їх потреби в інформації та надання переваг будуть відрізнятися, в залежності від індивідуальних факторів, зокрема віку, культурного та етнічного фону.

По мірі зміни пріоритетів, потреб та турбот пацієнта, змінюється і його потреба в адекватній інформації. Малоімовірно, що єдиного джерела або форми інформації достатньо, щоб задовольнити усі потреби пацієнта на усіх стадіях захворювання. Саме тому ефективний обмін інформацією, яка використовується сумісно, є продовженням відповідного адаптивного процесу.

Існує ціла низка доступних методів комунікацій, які допомагають створити «добре інформованого індивідуума» (та його неофіційних опікунів), хоча невідомо, скільки часу займає досягнення навіть невеликого порозуміння з специфічних питань. Письмові та усні втручання, групові семінари, аудіо та телефонне посередництво, відео та інші мультимедійні методи, а також групи підтримки - все це відноситься до засобів корисного втручання. Матеріали,



найбільш прийнятно розглянуті в літературі, будуть потребувати періодичного поновлення. Неповна або незрозуміла інформація послаблює досвід пацієнта, результати терапії та задоволення. Є докази того, що в інформаційних ресурсах ризику, пільги, побічні ефекти та справжнє порівняння різних виборів лікування часто розглядаються не повноцінно.

Деякі методи лікування зіштовхують пацієнтів з вибором, які вони вважають особливо важкими, та багато пацієнтів цінують інформацію, яка подається через деякі форми «експертної системи», яка сприяє зосередженню на проблемах, які найбільш відповідають їх цінностям та побажанням та обійти менш вагому для них інформацію. Важливість загальнодоступного прийняття рішення, включаючи індивідуальні цінності та відношення пацієнтів з раком передміхурової залози на вибір догляду та лікування, була заявлена в настанові NICE “Improving outcomes in urological cancers” (NICE 2002).

Існує значна варіабельність в кількості та типі інформації, необхідної для прийняття рішення щодо методу лікування, особливо при наявності локалізованого раку передміхурової залози, та невеличке розуміння потреб в більшості індивідуальних речей. Таким чином є ризик, що рішення щодо лікування, яке приймає кожен пацієнт, коли є вибір між різними засобами лікування, в більшій ступені може відображати запропоновану йому інформацію, а не його особисті цінності та побажання.

### Рекомендації

❖ Рекомендації щодо спілкування та піклування, які представлено у двох настановах онкологічних служб NICE “Improving outcomes in urological cancers” (2002) та “Improving supportive and palliative care for adults with cancer” (2004) повинні супроводжувати пацієнта протягом всього терміну лікування.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується на схваленні GDG та підтримана звітом NAO і висновками рівноцінного аналізу команд спеціалістів онкологів в Англії, які вказують на те, що заходи, зосереджені на догляді за пацієнтом, рідше виконуються в онкоурологічних командах, ніж в командах, які лікують інші локалізації.

- Пацієнтам з раком передміхурової залози необхідно запропонувати індивідуалізовану інформацію, яка відповідає їх власним потребам. Ця інформація повинна надаватися медичним спеціалістом (наприклад, консультантом або медсестрою) та може бути підтримана письмовими та візуальними засобами (наприклад, комплектом слайдів або DVD).

- Пацієнтам з раком передміхурової залози необхідно порекомендувати, яким чином можна отримати доступ до інформації та підтримки на вебсайтах (наприклад, британська мережа даних щодо передміхурової залози [www.prostate-link.org.uk](http://www.prostate-link.org.uk)), місцеві та національні інформаційні онкологічні служби та служби груп підтримки.

- Перед тим, як відібрати або рекомендувати інформаційні ресурси для пацієнтів з раком передміхурової залози, спеціалісти повинні перевірити, що їх зміст є чітким, надійним та сучасним. Для знаходження інформаційних

ресурсів вищої якості спеціалісти повинні шукати зворотній зв'язок з пацієнтами, хворими на рак передміхурової залози, та їх опікунами.

- Спеціалісти, які доглядають за пацієнтами з раком передміхурової залози, повинні визначити межі, в яких пацієнт бажає бути втягнутим в прийняття рішення та гарантувати, що у нього є достатньо інформації, щоб так зробити.

**Обґрунтування твердження:** Ці рекомендації підтримані згодою GDG, яка базувалася на наявності незадовільнених потреб.

### **Коментар робочої групи**

В Україні цей напрямок слід віднести до незадоволених потреб та визнати таким, що потребує розвитку

### **Клінічні дані**

Дані системного огляду (Echlin, 2002) вказують на те, що у разі надання деталізованої, сучасної та обширної інформації щодо раку передміхурової залози, пацієнти отримують реальне знання про захворювання та вміння з ним справлятися. Є деякі дані щодо того, як інформаційне забезпечення впливає на задоволення пацієнта його вибором лікування. Інформація, яка надається пацієнтам, відрізняється по якості: дані вказують на те, що хоча інформація високої якості є доступною, її часто переважає велика кількість матеріалу низької якості.

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

## **21.3 Підтримка рішення**

Оскільки і природа захворювання, і привілеї лікування можуть бути сумнівними, прийняття рішення щодо лікування раку передміхурової залози є комплексним. З огляду на цю складність зростає інтерес та інформованість, структуровані засоби для прийняття рішення пацієнтом лікувати рак передміхурової залози. Такі засоби можуть знайти своє особисте місце в наданні допомоги пацієнтам, які мають локалізований рак передміхурової залози або очікують гормональну терапію.

До таких засобів належать дані, які базуються на інструментальних методах, розроблених відповідно підготованими спеціалістами з метою підтримки пацієнтів та надання можливості приймати власне рішення щодо збереження їх здоров'я відносно:

- положень, які чітко визначають наявність та характер певних виборів, які постають перед окремим пацієнтом;

надання певної, індивідуалізованої інформації для допомоги кожному пацієнту зрозуміти природу та ймовірні ризики, переваги та результати вибору лікування (див. розділ 3 щодо рекомендацій з номограм);

спрямування пацієнта на кожному кроці в прийнятті рішення, приймаючи до уваги його переконання та цінності.

Такі допоміжні засоби не є заміною всебічного процесу комунікацій з пацієнтами та їх сім'єю.

### **Рак передміхурової залози: діагностика та лікування**

#### **Рекомендації**

- Валідовані, сучасні допоміжні засоби рекомендуються для використання усім онкоурологічним мультидисциплінарним командам (MDTs). Вони повинні бути запропоновані пацієнтам з локалізованим раком передміхурової залози при прийнятті рішення щодо лікування відповідно підготовленими медичними спеціалістами<sup>1</sup>.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базувалася на поєднанні даних високої якості та схваленні GDG.

#### **Клінічні докази**

Докази щодо ефективності допоміжних засобів витікають із системного огляду даних рандомізованих випробувань при певних умовах, включаючи локалізований рак передміхурової залози (O'Connor et al. 2003), та з даних клінічних спостережень (Brink et al. 2000; Feldman-Stewart et al. 2001; Feldman-Stewart et al. 2004; Holmes-Rovner et al. 2005; Schapira et al. 1997). За рахунок допоміжних засобів було відмічено збільшення знань щодо захворювання, умов лікування та участі в прийнятті рішення, однак будь-якого доказу їх впливу на задоволення рішенням, тривогу або кінцеві результати терапії виявлено не було.

#### **Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

#### **Рекомендації**

- Медичні працівники повинні обговорювати усі умови лікування, які рекомендуються у цій настанові, з пацієнтами хворими на рак передміхурової залози та їх партнерами або опікунами незалежно від того, чи доступні вони через місцеві служби, чи ні.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується тільки на схваленні GDG.

## **21.4 Специфічні проблеми**

Лікування раку передміхурової залози несе цілу низку специфічних проблем, пов'язаних з невизначеністю переваг лікування, можливістю глибокого впливу побічних ефектів, викликаних лікуванням, та можливим ускладненням перебігу захворювання.

Радикальне лікування раку передміхурової залози несе загрозу значного порушення якості життя та функціонування. Нетримання сечі, токсичні прояви з боку кишківника, тимчасове або постійне порушення статевої функції та лібідо - все це визнається, як можливі ускладнення після лікування раку передміхурової залози та розглянуто в розділі 4. Для деяких пацієнтів перспектива появи цих ефектів може бути менш прийнятною аніж саме захворювання, в особливості, коли є невизначеність в тому, чи є рак передміхурової залози загрозою тривалості їх життя, чи ні. Рішення щодо варіантів лікування лежить на пацієнтах, які мають бути достатньо добре інформованими на кожній стадії їх захворювання, щоб зрозуміти вибір, перед яким вони стоять, та мати достатньо часу, щоб старанно проаналізувати свій вибір.

**Рекомендація** • Медичні працівники повинні гарантувати, що існують реальні механізми, які дозволяють пацієнтам з раком передміхурової залози та їх першим опікунам одержувати доступ до послуг спеціаліста протягом усього терміну протікання їх захворювання.

**Обґрунтування твердження:** ця рекомендація базується тільки на схваленні GDG.

У Великобританії допоміжні засоби для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози розробляються провідною групою урологів з регулювання прийняття обґрунтованого рішення (публікація очікувалась в 2008 р.).

—

## 21.5. Рак передміхурової залози та його вплив на статеві чоловічі ознаки

Діагностування раку, який має певну природу та певні побічні ефекти, що виникають при лікуванні раку передміхурової залози, може мати вплив на характерні статеві відмінності (masculinity). Цей вплив має відношення до таких факторів, як статева функція, проблеми сечостатевої системи, функція кишківника, біль, втома та психологічні розлади. Загалом цей вплив на статеві відмінності не є головним центром уваги в дослідженнях раку передміхурової залози. Однак, оцінюючи його в контексті чоловічих уявлень та теоретичних міркувань, можна зауважити, що дія цього аспекту раку передміхурової залози на пацієнтів може бути дуже значною. Крім того, вплив наявності раку передміхурової залози при деяких обставинах буде залежати від факторів, які включають стадію захворювання та отримане лікування. Ці проблеми більш детально обговорюються в Додатку А.

Незважаючи на наявність низки робіт, у яких розглянуто, яким чином одержана інформація та прийняте рішення впливають на вибір або навпаки, деякі пацієнти не будуть змінювати якість на кількість та можуть забажати утриматися від перспективи «кращого» лікування з точки зору медичного спеціаліста: наприклад, скоріше вони віддадуть перевагу збереженню своєї потенції. Є дані, які свідчать про те, що пацієнти, які проходили гормональну терапію, ретроспективно шкодують про прийняте рішення.

На сьогодні є обмаль інформації щодо проблем, пов'язаних з впливом раку передміхурової залози на статеві чоловічі ознаки в етнічних меншинах та у гомосексуальних пацієнтів.

### **Рекомендації**

- Медичні спеціалісти повинні належним чином повідомляти пацієнтів з раком передміхурової залози та їх партнерів або опікунів про вплив раку передміхурової залози та вибір лікування на їх статеві функції, фізичні прояви, обмеження та інші аспекти, пов'язані із статевими чоловічими ознаками. Медичні спеціалісти повинні підтримувати пацієнтів та їх партнерів або опікунів в прийнятті рішення лікування, приймаючи до уваги його вплив як на якість життя, так і на виживання.

- Медичні спеціалісти повинні забезпечити пацієнтам з раком передміхурової залози та їх партнерам або опікунам можливість обговорювати з медичними працівниками психосексуальні проблеми на будь-якій стадії захворювання та його лікування.

**Обґрунтування твердження:** ці рекомендації базуються на якісних даних та схваленні GDG.

### **Клінічні дані**

В повідомленні Manne та співробітників (Manne et al. 2004) було відмічено, що вплив структурованого групового психосоціологічного втручання є незначним, і психологічні розлади залишаються. В іншому дослідженні (Thornton et al. 2004) було зафіксовано часткову підтримку ефективності єдиної процедури втручання відносно соціального/сімейного добробуту та загального стану партнерів.

Дослідники не спромоглися визначити поняття «ознаки чоловічої приналежності» або «masculinity» достатньо добре, щоб забезпечити літературний пошук. Група GDG уповноважила прийняти експертний меморандум стосовно цієї теми (див. Додаток А даних огляду).

### **Економічна оцінка стану здоров'я**

Група GDG не розцінювала дану тему як економічний пріоритет в охороні здоров'я; тому література щодо економічної ефективності цієї теми не розглядається.

### Наукові рекомендації

- Необхідно розпочати додаткові дослідження щодо статевих проблем у пацієнтів з раком передміхурової залози, які проходили лікування.

### Література

Brink SG, Birney AJ & McFarren AE (2000) Charting your course: formative evaluation of a prostate cancer treatment decision aid. *International Electronic Journal of Health Education*, 2000 Jan 1; 3: 44–54.

Department of Health (2001) *National Service Framework for Older People: Modern standards and service models*. London: Department of Health.

Department of Health (2004a) *Manual for Cancer Services 2004*. London: Department of Health.

Department of Health (2004b) *The NHS Cancer Plan and the new NHS: Providing a patient-centred service*. London: Department of Health.

Echlin KN & Rees CE (2002) Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature *Cancer Nursing* 25(1): 35–41.

Feldman-Stewart D, Brundage MD & Van ML (2001) A decision aid for men with early stage prostate cancer: theoretical basis and a test by surrogate patients. *Health Expectations*, 4: 221–234.

Feldman-Stewart D, Brundage MD, Van ML & Svenson O (2004) Patient-focussed decision-making in early-stage prostate cancer: insights from a cognitively based decision aid. *Health Expectations*, 2004 Jun; 7: 126–141.

Holmes-Rovner M, Stableford S, Fagerlin A, Wei JT, Dunn RL, Ohene-Frempong J, Kelly-Blake K & Rovner DR (2005) Evidence-based patient choice: a prostate cancer decision aid in plain language. *BMC Medical Informatics & Decision Making*, 5: 16.

Manne S, Babb J, Pinover W, Horwitz E, Ebbert J (2004) Psychoeducational group intervention for wives of men with prostate cancer. *Psycho oncology* 13: 37–46.

National Audit Office (2005a) *Tackling Cancer: Improving the patient journey*. London: National Audit Office.

National Audit Office (2005b) *The NHS Cancer Plan: a progress report*. London: National Audit Office.

National Institute for Clinical Excellence (2002) *Improving Outcomes in Urological Cancers. NICE cancer service guidance*. London: National Institute for Clinical Excellence.

National Institute for Clinical Excellence (2004) *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer. NICE cancer service guidance*. London: National Institute for Clinical Excellence.

O'Connor AM, Stacey D, Rovner D, Holmes-Rovner M, Tetroe J, Llewellyn-Thomas H, Entwistle V, Rostom A, Fiset V, Barry M & Jones J (2003) Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. [update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001431; PMID: 12804407]. [Review] [152 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001431.

Schapira MM, Meade C & Nattinger AB (1997) Enhanced decision-making: the use of a videotape decision-aid for patients with prostate cancer. *Patient Educ.Couns.*, 1997 Feb; 30: 119–127.

Thornton AA, Perez MA & Meyerowitz BE (2004) Patient and partner quality of life and psychosocial adjustment following radical prostatectomy. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 11: 15–30.

Welsh Assembly Government (2005) *Wales National Cancer Standards*. Wales: Welsh Assembly Government.

## Додаток 1

### Специфічний антиген передміхурової залози (PSA)

PSA - білок, що експресується як нормальними, так і злоякісними клітинами передміхурової залози. Рівні PSA в сироватці можуть підвищуватись при інфекційних захворюваннях, або при доброякісній гіперплазії (BPH) і тому PSA не є специфічним маркером для раку передміхурової залози. Крім того, його рівні можуть коливатись природньо на протязі тривалого часу.

Традиційно діапазон нормального рівня PSA відносять до загального рівня PSA (tPSA) та значення до 4 нг/мл рахують як задовільні. Перевищення цього значення потребує біопсії. Однак тільки, у приблизно, 30% чоловіків буде виявлено рак передміхурової залози при біопсії з рівнями PSA 4-10 нг/мл (Raaijmakers et al. 2004). Навпаки біля 15 % чоловіків зі значеннями PSA нижче 4 нг/мл будуть мати рак, для деяких клінічно значний. Також, зниження PSA менше 4 нг/мл не ідеально але у клінічній практиці відсутній єдиний точний окремий показник PSA, на основі якого потрібно рекомендувати біопсію.

При корегуванні значення PSA, в залежності від віку, щоб врахувати вплив віку на PSA, таким чином зменшувався шанс виявлення пухлини у осіб молодшого віку, та не проводилось непотрібне обстеження у осіб похилого віку. Таким чином, для чоловіка 70 років та старше найвища верхня межа PSA 6,5 нг/мл може бути прийнятною, в той час, як для чоловіка віком 45 років значення PSA 2,5 нг/мл можна рахувати верхньою межею норми. Знижуючи норму PSA, для чоловіків середнього віку існує потенційний ризик, який при виявленні клінічно незначного раку може підвищитись.

Удосконалення традиційного тесту PSA, використання показника tPSA провадилось з метою підвищення специфічності, запропоновано визначення відношення вільний/загальний рівень PSA (f/tPSA) або зв'язаний PSA (cPSA). Більшість цих показників знаходяться в діапазоні PSA 2-10 нг/мл та могли б знизити кількість непотрібних біопсій. Крім того, відношення f/tPSA може бути прогностичним фактором, тобто чоловіки з більш низьким значенням цього показника потенційно схильні до більш агресивного перебігу захворювання.

Визначення «кінетики PSA» не є новим підходом, але гідним до уваги. Швидкість PSA (PSA-V) це визначення змін абсолютного рівня PSA на протязі довгого часу. Останні докази вказують, що в показник PSA-V, можливо потрібно враховувати вік та індивідуальні показники PSA, щоб оптимізувати його інтерпретацію. В клінічній практиці потрібно мінімум три визначення на протязі 18 місяців для значимого дослідження. Це дає можливість запропонувати прогностичну інформацію перебігу раку передміхурової залози у окремого пацієнта після постановки діагнозу з підвищенням більш ніж 2 нг/мл в рік до діагнозу, передбачати більш агресивний перебіг захворювання, або підвищений ризик рецидиву після лікування (D'Amico et al. 2005). Час подвоєння рівня PSA (PSADT) посилається на час, за який подвоюється рівень PSA в сироватці, може бути корисним маркером попереднього лікування та біологічного потенціалу пухлини передміхурової залози (Klotz 2005). Розрахований PSADT менш ніж 3 роки може вказувати на більш агресивний перебіг захворювання.



**Перелік посилань**

- D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH (2005) Pre-treatment PSA velocity and the risk of death from prostate cancer following external beam radiotherapy. *N Eng J Med* 294: 440-7
- Klotz L (2005) Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 47: 16-21
- Raaijmakers R, Wildhagen MF Ito K et al. (2004) Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 63: 316-20

**Додаток 2****Визначення стадії TNM для раку передміхурової залози <sup>1</sup>**

СТАДІЯ	ПІД СТАДІЯ	ВИЗНАЧЕННЯ
T1		<b>Клінічно невиражена пухлина, не виявляється при пальцевому ректальному обстеженні та при візуальному відображенні</b>
	T1a	Випадкове гістологічне виявлення; $\leq 5\%$ тканини видалено при TURP
	T1b	Випадкове гістологічне виявлення; $\geq 5\%$ тканини видалено при TURP
	T1c	Пухлина ідентифікована при пункційній біопсії
T2		<b>Пухлина обмежена рамками передміхурової залози</b>
	T2a	Пухлина вражає половину долі або менше
	T2b	Пухлина вражає більше ніж одну половину однієї долі, але не всю залозу
	T2c	Пухлина вражає обидві долі
T3		<b>Пухлина проростає капсулу передміхурової залози, але не поширюється на інші органи</b>
	T3a	Екстракапсульне поширення (одностороннє або двостороннє)
	T3b	Пухлина проникає в насінні пухирці (сім'яники)
T4		<b>Пухлина фіксована або проникає в суміжні структури, крім насінних пухирців</b>
	T4a	Пухлина проникає в шийку сечового міхура та/зовнішній сфінктер та/або пряму кишку
	T4b	Пухлина проникає в м'язи леватора та/або фіксована до стінки тазу
Вузли		<b>Регіонарні лімфатичні вузли</b>
	NX	Не виявляється ураження регіонарних лімфатичних вузлів
	N0	Відсутні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах
	N1	Наявність метастазу в регіонарному лімфатичному вузлі
Метастази		<b>Системне розповсюдження</b>
	MX	Віддалені метастази не можуть бути оцінені
	M0	Відсутні віддалені метастази

СТАДІЯ	ПІД СТАДІЯ	ВИЗНАЧЕННЯ
	M1a	Нерегіонарний лімфатичний вузол (ли)
	M1b	Кістка (и)
	M1c	Метастаз в іншій частині тіла

<sup>1</sup> Sobin LH, Wittekind CH, editors (2002) TNM classification of malignant tumors 6<sup>th</sup> edition. New York: Wiley-Liss

### Додаток 3

## Економічна оцінка радикальної простатектомії проти альтернативних схем терапії при клінічно локалізованому раку передміхурової залози

### Вступ

Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити рентабельність багатьох різних схем лікування клінічно локалізованого раку передміхурової залози.

### Існуючі економічні докази

При системному огляді літератури було ідентифіковано 5 відповідних досліджень. В одному з них (Horwitz et al. 1999) порівнювали тривимірну конформальну променеву терапію зі звичайними методиками, затвердженими в Сполучених Штатах, але у цьому випадку був доступним лише реферат. Останнє дослідження Kanski et al. 2006, було також виконано за протоколами затвердженими в Сполучених Штатах, у яких порівнювали тривимірну конформальну променеву терапію з променевою терапією модульованої інтенсивності (IMRT). Основним обмеженням у цьому дослідженні було те, що різницю в ефекті терапії оцінювали з використанням нерандомізованих досліджень, та використано мало літературних даних з метою ідентифікації цих нерандомізованих досліджень. Таким чином, автори припускали, що у пацієнтів, які отримували IMRT, була на 2% менша вірогідність біохімічного рецидиву кожен рік, в порівнянні з хворими, які отримували тривимірну конформальну променеву терапію, але базові докази для підтримки цього висновку були не достатніми. Решта два дослідження були проведені у Великобританії (Hummel et al. 2003; Calvert et al. 2003). Hummel et al. (2003), в яких автори провели оцінку вартості та порівняли ефекти різних схем терапії, включаючи активне спостереження та радикальну простатектомію на основі затрат Національної служби охорони здоров'я (NHS). Однак, головне припущення в рамках аналізу було таким, що схеми лікування не відрізнялись у строках уповільнення прогресії раку передміхурової залози. Тому різниця ефекту терапії була оцінена тільки в строках очікуваних побічних ускладнень, хоча жодного доказу не було отримано із рандомізованих випробувань. На основі базових оцінок було зроблено припущення, що брахітерапія була більш рентабельною в порівнянні з активним спостереженням та радикальною простатектомією. Автори зробили висновок, що таке спостереження було не коректним, так як не враховувались локальні побічні ускладнення брахітерапії (та інших схем терапії).

При економічній оцінці Calvert et al. (2003) порівняли стратегію обережного очікування з радикальною простатектомією у 60-річних пацієнтів з балом по шкалі Глісона 5–7<sup>1</sup>. Вартість розглядали на основі затрат NHS, а показник виживаності був урегульований до змін якості життя, пов'язаних зі станом здоров'я при діагностованому раку передміхурової залози та побічних ускладнень терапії, таких як нетримання сечі та імпотенція. На основі результатів аналізу було зроблено припущення, що обережне очікування було дешевшим та більш ефективним, ніж радикальна простатектомія (тобто

отримали більше регульованих якісних років життя [QALYs]). Однак, потрібно звернути увагу, що кількість QALYs, отриманих пацієнтом, була майже еквівалентно припущенню на користь виживаності при радикальній простатектомії, а зсуву не було внаслідок підвищення частоти виникнення післяопераційних ускладнень.

---

<sup>1</sup> Calvert et al. (2003) дійсно включали третю лінію терапії, вибір якої базувався на методі контролю з використанням плідності ДНК як маркера прогресії захворювання. Однак, цей вибір був експериментальним, він не розглядався в даній роботі.

---

При оцінюванні Viron et al. (2007) порівняли вартість та користь (інтерстиціальної) брахітерапії з радикальною простатектомією у пацієнтів з середнім показником Глісона приблизно 6. Оцінка виконувалась відповідно соціальним затратам у Франції, використовуючи результати, отримані в 2001 та 2002 роках у майже 550 пацієнтів, які лікувались у французьких лікарнях. Отримані результати дали змогу припустити, що в середньому соціальні витрати двох стратегій терапії були подібні (8 000-8 700 євро), але профілі побічних ефектів, та, відповідно, пов'язана зі здоров'ям якість життя відрізнялись. Більш специфічними ускладненнями після радикальної простатектомії були імпотенція та нетримання сечі, тоді як частота сечовипускання, нетримання сечі та біль при сечовипусканні були найчастіше обумовлені брахітерапією. Однак, цей аналіз характеризувався багатьма обмеженнями:

- 1). не сповіщалось про зміни, пов'язані з якістю життя, використовуючи метод користі вибору (значення, що характеризує перевагу вибору пацієнта на основі якості життя);
- 2). пацієнти в дослідженні не були рандомізовані на вибір терапії;
- 3). припускалось, що вибір був клінічно еквівалентним в строках прогресії раку передміхурової залози.

Розробка понять рентабельності вибраних стратегій терапії для пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози має, можливо, два основних обмеження з уже існуючою літературою. По-перше, тільки Hummel et al. (2003) зробили спробу оцінити рентабельність більш ніж двох схем терапії. По-друге, жодне з досліджень не включає інформацію з недавно опублікованого рандомізованого контрольованого випробування (RCT), в якому порівнювали радикальну простатектомію проти обережного очікування (Bill-Axelsson et al. 2005).

## **Мета**

Первинна мета цього дослідження полягала в тому, щоб провести економічну оцінку обережного очікування проти радикальної простатектомії, використовуючи 10-річне RCT, опубліковане Bill-Axelsson et al. (2005). При відсутності відповідних даних в RCT вторинна мета полягала в тому, щоб провести оцінку, наскільки повинні бути ефективні інші методи лікування (брахітерапія, стандартна зовнішня променева терапія, променева терапія з модульованою інтенсивністю, фокусований ультразвук високої інтенсивності

НІFU та кріотерапія), щоб вважати їх рентабельними у порівнянні з проведеним пороговим аналізом на кількість додаткових QALYs, які вони повинні досягти, та специфічної згоди порогової вартості за кожен додатковий QALY.

### **Метод**

Економічна оцінка була основана на моделі Маркова та проводилась на основі витрат NHS. Модель Маркова розділяє «можливий прогноз» у пацієнтів на ряд дискретних станів здоров'я. Затрати та користь віднесені на кожен стан здоров'я, та вірогідність переходу визначають зміни (як наслідок прогресії захворювання та терапії) пацієнта між цими станами здоров'я по специфічному періоду (довжина циклу). Затрати та користь схем, що порівнювались, тоді були оцінені затратами на кожен стан здоров'я за довжину періоду для індивідуума.

Оригінальна та привілейована структура моделі базує економічну оцінку на трьохфазовій моделі Маркова (клінічне підтвердження локалізованого захворювання, метастазування та смерть), в відповідності з Calvert et al. (2003). Однак, докази RCT, опубліковані Bill-Axelsson et al. (2005), не дали можливості оцінити вірогідність смерті внаслідок метастазування хвороби. Тому модель Маркова була створена для двох станів: "живий та померлий". Вірогідність прогресування хвороби з клінічно локалізованого захворювання до метастатичного захворювання знаходились в межах стану здоров'я «живого» пацієнта (Рис. А3.1). Такий підхід є математичним засобом істинної моделі для цього наглядного дослідження (Bill-Axelsson et al. 2005), в той же час враховує прогресію захворювання в строках розробки більш прогресуючого раку передміхурової залози. Додатковий варіант повинен використовувати модель Маркова з трьома станами як зазначено вище, використовуючи оцінки вірогідності смерті, даного метастатичного захворювання із альтернативних джерел. Однак, в зв'язку з тим, що в RCT представлені джерела даних більш високої якості, цей підхід буде менш адекватним.



Період циклу в моделі був рік (так як прогресія раку передміхурової залози в когорті моделі пацієнтів була відносно помірною), а період часу для аналізу складав 20 років, тобто час, за який більшість гіпотетичних пацієнтів повинні були померти. В основі випадку (сценарій, який як допускали, був найбільш вірогідним, отримані всі доступні докази та необхідні допущення), у гіпотетичних пацієнтів, був середній вік 65 років і модальний бал за шкалою Глісона 5–6, в відповідності з Bill-Axelsson et al. (2005).

В кожному циклі у пацієнтів, яких розподілили по стратегії обережного очікування, або радикальної простатектомії була щорічна вірогідність 1) продовження локалізації хвороби/вилікуватись, 2) метастазування, 3) смерті від природніх причин, або 4) смерті від раку передміхурової залози. Допускалось, що усі пацієнти з метастазами отримували гормональну терапію до кінця життя. Пацієнти, що були розподілені на проведення радикальної простатектомії, як допускалось, отримали хірургічне втручання на час вступу в модель. Усім пацієнтам, як допускалось, було проведено два визначення рівня специфічного антигена передміхурової залози (PSA), щорічно в амбулаторних умовах до смерті.

Були отримані три базових результати:

- вартість отриманого додаткового року життя;
- вартість отриманого QALY (не враховували побічні ефекти);
- вартість отриманого QALY (враховували побічні ефекти)<sup>2</sup>.

### **Вірогідність переходу та ефекти терапії**

Базова щорічна вірогідність смерті від раку передміхурової залози для стратегії обережного очікування була взята з роботи Bill-Axelsson et al. (2005). Використовувались стандартні методи регресії, щоб оцінити функцію Weibull (Вейбулла)<sup>3</sup> із опублікованої 10-річної специфічної виживаності по кривій специфічної виживаності Kaplan-Meier (Каплан-Меєра) рис.А3.2. До неї додається щорічна вірогідність смерті від інших причин, згідно інформації із Страхового відділення уряду Великобританії ([http://www.gad.gov.uk/Life\\_Tables/eoltable.htm](http://www.gad.gov.uk/Life_Tables/eoltable.htm)). Щорічна вірогідність прогресування метастатичної хвороби також була оцінена на основі роботи Bill-Axelsson et al. (2005), вона задовольняла функцію Weibull. Однак, як наслідок використання двох, а не трьохфазової моделі, вірогідність розвитку метастичної хвороби, як передбачалось була накопичена, та представлена в будь-якій досліджуваній часовій точці, та оцінено відношення пацієнтів, що за станом здоров'я були «живі», але мали метастичну хворобу.



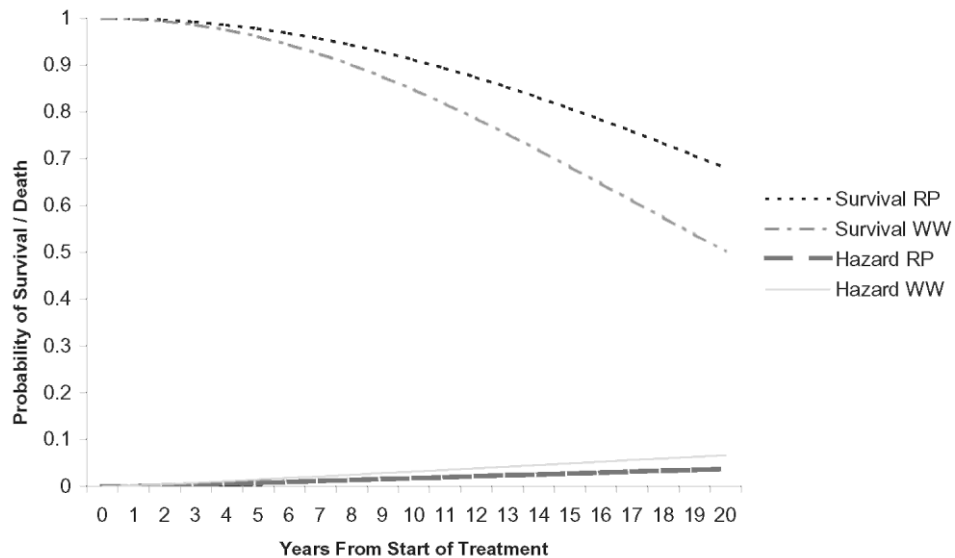


Рис. А3.2 Сповіднені та екстрапольовані криві специфічної виживаності та функції небезпеки, отримані із роботи Bill-Axelson et al. (2005).

RP-радикальна простатектомія; WW- обережне очікування

<sup>2</sup> остання схема була взята для демонстрації базових результатів.

<sup>3</sup> функція Weibull - математичний метод, що використовується для оцінки вірогідності випадку, який може виникнути на протязі довгого періоду часу. В цих розрахунках використовувалась з метою оцінити вірогідність смерті кожен рік.

Отримані криві виживаності подібні до отриманих по методу Kaplan-Meier. Однак, функції небезпеки, що характеризують щорічну вірогідність смерті підвищуються в залежності від часу. В обох зразках перші 10 років стосуються результатів, що спостерігаються тоді як 11–20 роки екстрапольовані.

Ефективність радикальної простатектомії була змодельована, враховуючи базову вірогідність смерті від раку передміхурової залози та метастатичної хвороби в зв'язку з відносними ризиками, як представлено в роботі Bill-Axelson et al. (2005), становила 0,56 (95%CI 0,36–0,88) та 0,6 (95%CI 0,42–0,86), відповідно (Рис. А 3.1).

Багато які побічні ефекти можливі в результаті терапії раку передміхурової залози. Дійсно, вибір терапії часто базується на очікуваному побічному ефекті, тому для даного пацієнта це важливий аспект тривоги.

За ідеальної моделі негативний вплив (погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям) міг бути отриманий із рандомізованих досліджень, в яких би порівнювали відповідні стратегії лікування, використовуючи адекватний, оснований на корисності метод. Наступний геометричний метод точок розподілу повинен був би базуватись на частці пацієнтів в кожному RCT, котрі зазнавали побічного впливу та оцінити негативний вплив кожного побічного ускладнення, поєднуючи цю інформацію з відповідною опублікованою мірою корисності.

В контексті здійснення такого моделювання Bill-Axelson et al. (2005) дійсно сповіщали про вибір побічних ефектів як для обережного очікування, так і для радикальної простатектомії. Однак, багато з них не відмічались в

рамках дослідження, та специфічний вплив не прогнозувався для більшості доступних результатів, про які сповіщали (наприклад, біль при статевому акті).

Основні висновки по якості життя із RCT були опубліковані Steineck et al. (більше 4, але не повні 10 років). Автори зробили висновок, що еректильна дисфункція (80% проти 45%) та нетримання сечі (49% проти 21%) були більш поширені у групі радикальної простатектомії, тоді як обструкція сечівника була більш поширена в групі обережного очікування (44% проти 28%). Про рівень порушення функції кишківника, тривоги, депресії постійно сповіщали, а їх частота була подібною в обох досліджуваних стратегіях терапії. Тому наступні допущення були включені в модель погіршення, пов'язаної зі здоров'ям якості життя, внаслідок побічних ускладнень: на 35% більше осіб, яким проведена радикальна простатектомія, сповіщали про еректильну дисфункцію, та на 28% більше хворих сповіщали про нетримання сечі, в порівнянні з обережним очікуванням. Тож допускалось, що на 16% більше осіб в стратегії обережного очікування зазнавали обструкції сечівників в порівнянні з тими, яким проведено радикальну простатектомію. В основній базовій моделі побічні ефекти, як допускалось, виникали на початку моделювання та були постійними. Для перевірки надійності результатів цих та інших допущень використовувався аналіз чутливості.

### **Пов'язана зі здоров'ям якість життя (HRQoL) / міра корисності**

Системний огляд літератури показав, що була прийнятна кількість досліджень HRQoL, що аналізували хворих на рак передміхурової залози. Однак, відносно мало робіт сповіщали про оцінку корисності, котру необхідно включати в економічну оцінку HRQoL, щоб визначити показник регульованих якісних років життя (QALYs). Тому допускалось, що у чоловіків віком 65 років з локалізованим захворюванням стан здоров'я не відрізнявся від загальної сукупності населення. Використовуючи базу даних Великобританії EQ-5D (Dolan P, 1997) приводить еквівалентне значення корисності<sup>4</sup> 0,78<sup>5</sup>. Значення, що пов'язане з метастатичним захворюванням було взято із роботи Cowen et al. (1999), воно дорівнювало 0,42. Cowen et al. (1999) також сповістили інші оцінки корисності відносно пов'язаних з терапією побічних ефектів для локалізованого раку передміхурової залози; в середньому 0,69 для імпотенції (взято з цієї роботи, як еквівалент статевої дисфункції) та 0,57 для нетримання сечі (взято з цієї роботи, щоб врахувати обструкцію сечівників та нетримання).<sup>6</sup>

<sup>4</sup> Значення 0 и 1 були взяті в модель, що рівнялось смерті та прекрасному стану здоров'я, відповідно. Стан здоров'я між смертю та прекрасним станом здоров'я взяті для того, щоб мати проміжні значення між цими двома точками.

<sup>5</sup> Багато значень корисності, що відображають клінічно локалізований рак передміхурової залози, були доступні, однак, як заявляли автори, показник особливо не відрізнявся від 0.78 та був не завжди специфічним для Великобританії.

<sup>6</sup> Cowen et al. (1999) отримали ці значення у 31 особи, використовуючи метод дрейфу часу.

Далі були спрощені допущення для дієвості моделі відносно допущених скорочень пов'язаної зі здоров'ям якості життя внаслідок побічних ефектів. Специфічно, був розрахований негативний вплив для трьох можливих побічних ефектів, віднімаючи побічні ефекти із значень специфічної корисності для локалізованого захворювання:

Негативний вплив при імпотенції =  $0,78 - 0,69 = 0,09$

Негативний вплив при обструкції сечівників / нетриманні =  $0,78 - 0,57 = 0,21$

Міра негативного впливу, як допускалось, була додатком, означаючи, наприклад, що хворий з локалізованим захворюванням з імпотенцією та обструкцією сечівників відчував корисність, розраховану як  $0,48 (0,78 - 0,09 - 0,21)$ . Приймаючи до уваги, що для пацієнта з метастатичним захворюванням та з імпотенцією, але без обструкції сечівників, значення корисності становило  $0,33 (0,42 - 0,09)$ .

### Витрати

Витрати розглядали тільки відносно можливостей NHS. Вартість терапії та тестування PSA були взяті з літератури, головним чином з робіт Hummel et al. (2003), Calvert et al. (2003), та індекс вартості NHS (Таблиця А3.1). Витрати на лікування ускладнень, пов'язаних із лікуванням локалізованого раку передміхурової залози, не були представлені достатньо, тому були зроблені наступні припущення. Допускалось, що перед обструкцією сечівників усім пацієнтам була проведена трансуретральна резекція передміхурової залози (TURP). Щорічна вартість лікування нетримання сечі була також включена, хоча було відмічено, що дослідження, з якого був взятий цей показник виконувалось у пацієнтів з важкими нирковими проблемами, та не було специфічним для раку передміхурової залози. Не ідентифіковано опублікованих затрат на лікування проблем сечовивідної системи у хворих на рак передміхурової залози.

**Таблиця А.3.1.Одиниці вартості**

<b>Вартість</b>	<b>Оцінка</b>	<b>Джерело</b>
Радикальна простатектомія	5603 £	Calvert et al. (2003)
Гормональна (щорічна)	2612 £	Hummel et al. (2003)
Трансуретральна (вібрікова)	2009 £	Одиниці вартості NHS <sup>a</sup>
Нетримання сечі	115 £ (на рік)	Turner et al. <sup>b</sup>
Тест PSA два рази на рік	154 £	Calvert et al. (2003)
Зовнішня променева терапія (30 сеансів)	3600 £	Одиниці вартості NHS (120 £ за сеанс)
Двофазова променева терапія з модульованою інтенсивністю	10000 £	Приблизно
Брахітерапія	6304 £	Hummel et al. (2003)

Кріотерапія	7942 £	Hummel et al. (2003)]
HIFU	7500 £	EDAP-TMS – вказано в коментаріях до консультаційного проекту

<sup>a</sup> вартість однієї послуги

<sup>b</sup> Це має відношення до англійців зі значними проблемами сечовивідної системи, та не специфічними для раку передміхурової залози.

При необхідності витрати були приведені до цін 2006 року, використовуючи індекс цін та оплат в стаціонарному та суспільному медичному обслуговуванні (HCHS)

### Дисконтування

В базі аналізів випадків витрати на результати здоров'я знецінювались на 3,5% на рік у відповідності з рекомендаціями NICE (NICE 2004).

### Аналіз чутливості

В багатьох односторонніх дослідженнях чутливості, коли змінюється одна базова похідна, то в моделі повторно прораховується та переглядається зростаюче відношення розрахованої рентабельності (ICER), тому були використані для розгляду на першому плані похідні, що були найбільш важливі при визначенні рентабельності терапії.

Також використано пороговий аналіз з метою визначити наскільки ефективні, з точки зору додаткових QALYs, інші методи лікування (брахітерапія, стандартна зовнішня променева терапія, променева терапія з модульованою інтенсивністю, HIFU та кріотерапія) та чи можуть вони бути більш рентабельними в порівнянні з обережним очікуванням. Пороговий аналіз було застосовано для розрахунку максимальної порогової вартості лікування, яку пацієнт готовий заплатити за додаткову одиницю якості життя, та для визначення значення успішної виживаності відносно еквівалентного ICER, та готовності заплатити цю величину<sup>7</sup>. NICE не має фіксованих значень, які характеризують рентабельність. Однак, метод NICE допускає, що схеми лікування з ICERs вище 30 000 £ на додатковий QALY малоімовірно будуть рентабельними при відсутності «вагомого» доказу (NICE 2007). Тому була взята вартість 30 000 £ за додатковий QALY, щоб показати порогову ціну, яку пацієнт ладний заплатити.

### Результати

Базові результати представлені в Таблиці A3.2. Показано, що вартість радикальної простатектомії становить приблизно на 4400 £ більше, ніж вартість обережного очікування, та радикальна простатектомія забезпечує підвищення працездатності, в середньому, на 0,5 року. Це еквівалентно приблизно 9000 £ ICER на отриманий рік життя. Коли не враховували післяопераційні ускладнення, то радикальна простатектомія також демонструвала приблизно

0,5 додаткових QALYs, які пов'язані з 7918 £ ICER. Однак, коли лікування супроводжувалось побічними ускладненнями, як представлено в розділі методів, тоді обережне очікування «домінувало» над радикальною простатектомією (основний базовий результат). Таким чином, радикальна простатектомія була більш дорожчою та менш ефективною, ніж обережне очікування.

**Таблиця А 3.2 Підвищення базових відношень рентабельності**

	Вартість	LY	QALYs <sup>1</sup>	QALYs <sup>2</sup>
WW	6185 £	9,69	6,96	6,63
RP	10619 £	10,19	7,52	6,36
ICER		8868 £	7918 £	Домінувало

RP -радикальна простатектомія; WW- обережне очікування; ICER - зростаюче відношення рентабельності; В QALYs<sup>1</sup> - 0 є вірогідність ускладнень після терапії, тоді як в QALYs<sup>2</sup>, було враховано вірогідність таких ускладнень, як обструкція сечівника, нетримання сечі та імпотенція.

В таблиці представлено основний базовий результат. В цьому прикладі RP є дорожчою та менш ефективною ніж WW.

### Аналіз чутливості

Аналіз чутливості був проведений відносно моделі, коли враховувалась вірогідність побічних ефектів (тобто основний базовий результат). Аналіз показав, що базовий показник ICER був не чутливим до змін вартості обережного очікування, або витрат на лікування метастатичного захворювання. Однак, було встановлено, що показник ICER чутливо реагує на допущення відносно можливих побічних ефектів, пов'язаних з радикальною простатектомією та обережним очікуванням. Наприклад, коли додаткова частка осіб, які знаходяться в стані обережного очікування, та мають такі симптоми, як обструкція сечівника, підвищується до 40% (з 16 %), то було розраховано, що показник ICER складав 20155 £ QALY, якщо виконувалась радикальна простатектомія замість обережного очікування. Таким чином, радикальна простатектомія згідно цього допущення, здається, була набагато більш рентабельною, ніж розрахунок базових допущень. Аналогічно ICER був чутливим до такого ускладнення, як нетримання сечі.

<sup>7</sup> зростаюче відношення рентабельності (ICER) розраховувалось таким чином: різницю в користі для здоров'я (у цьому прикладі, додаткові роки життя або QALYs) між різними виборами терапії, поділено на різницю в вартості лікування.

Наприклад, якщо вірогідність розвитку нетримання сечі після радикальної простатектомії, як допускалось, складала 9%, то показник ICER дорівнював 30 000 £ на додатковий QALY. Однак, тому що негативний вплив, пов'язаний з імпотенцією, був відносно невеликим (0,09), в порівнянні з

негативним впливом, який пов'язані з проблемами сечовидільної системи (обидва 0,21), то базові результати були не настільки чутливі до кількості пацієнтів, які вірогідно звернуться за допомогою хірургічного лікування імпотенції.

Докладні дані про побічні ефекти в роботі Bill-Axelsson et al. (2005) представлені тільки за 4 роки спостереження. Якщо допустити, що терапія, пов'язана з лікуванням побічних ефектів буде проводиться після 4 років, то базовий показник буде складати уже 33 926 £, якщо застосовувалась радикальна простатектомія замість обережного очікування.

Аналіз чутливості по одному показнику також показав, що базові показники ICERs були відносно чутливі до вартості радикальної простатектомії. Однак, як тільки вартість зменшувалась до менш ніж 1000 £ на пацієнта (еквівалентно 18% її первинної вартості), вона була зкорегована по рентабельності, в порівнянні з обережним очікуванням з показником 30 000 £ на отриманий рівень QALY.

Базова модель не включала вірогідність побічних ускладнень у пацієнтів з гормонорезистентним раком передміхурової залози. Однак, безпосередньо був застосований пороговий аналіз з метою продемонструвати, як дуже високовартісна терапія гормонорезистентного раку передміхурової залози буде співставима по рентабельності з радикальною простатектомією (30 000 £ на отриманий QALY) в порівнянні з обережним очікуванням. Було отримано значення приблизно 30 000 £ щорічно.

Порівнюючи затрати, вказані в останньому звіті досліджень NICE по використанню доцетакселу в комбінації зі стероїдом, вартість 30 000 £ щорічно була малоюмовірною (<http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=285230>). Показано, що базовий показник ICER був достатньо чутливим до відносного ризику виживаності. Однак, як тільки відносний ризик зменшувався до приблизно 0,04 (від 0,56), рентабельною ставала радикальна простатектомія, при 30 000 £ на отримане значення QALY. Враховуючи більш низький 95%-ий довірчий інтервал, про який сповіщається в роботі Bill-Axelsson et al. (2005) із 0,36, то як допускають такий сценарій є малоюмовірним.

Сповіщали про специфічний відносний ризик без рандомізації Bill-Axelsson et al. (2005) для осіб з прогресуючим захворюванням (більш високий бал за шкалою Глісона), але не було встановлено, що це може бути значимим показником специфічної летальності. Однак, було показано, що специфічна летальність, пов'язана з захворюванням, залежить від віку пацієнта. Аналіз чутливості за одним показником показав, що очікувані витрати та QALYs для двох різних виборів терапії значно відрізнялись, коли були враховані стартові різниці віку. Однак, в усіх прикладах радикальна простатектомія мала меншу перевагу вибору.

При відсутності відповідних RCT оцінка була виконана із відносного ризику пов'язаної із захворюванням виживаності, яка була розрахована для пацієнтів, з балом за шкалою Глісона вище 6. Дане моделювання було виконано, допускаючи, що пацієнти з показником Глісона вище 6, мають подвійний базовий ризик смерті від раку, в порівнянні з результатами RCT Bill-

Axelsson (Bill-Axelsson et al. 2005). Щоб досягти згоди на порогову оплату 30 000 £ за отриманий додатковий QALY, необхідно, щоб відносний ризик складав 0,4. Коли базовий ризик збільшувався в чотири рази, то цей відносний ризик підвищувався приблизно до 0,59, в той час, як первинний відносний базовий ризик, як показано в роботі Bill-Axelsson et al. (2005), не піддавався такому впливу.

Пороговий аналіз також проводився, щоб розрахувати скільки QALYs забезпечують інші методи лікування (брахітерапія, стандартна зовнішня променева терапія, променева терапія з модульованою інтенсивністю, HIFU та кріотерапія), щоб бути ефективними<sup>8</sup>.

Первинний намір полягав в тому, щоб провести такий аналіз відносно очікуваних затрат і QALYs, у пацієнтів, яким проведена радикальна простатектомія. Однак, так як в основному базовому результаті радикальна простатектомія домінувала над обережним очікуванням, то це втрачало сенс, так як припускають, що перш за все цей вибір економічно не вигідний. Тому розрахований поріг QALYs відносно обережного очікування (використовуючи порогову готовність сплатити 30 000 £ за додатковий QALY).

---

<sup>8</sup> основне допущення, що підкріплює цей аналіз, це те, що ці методи лікування були однаково ефективні, так як і радикальна простатектомія в визначенні гальмування прогресії захворювання. Таким чином, всі результати будуть залежати від цього припущення.

Результати порогового аналізу показали відносно невиразну користь в QALYs при розрахунку на 20 років та більше, якщо будь-яку із досліджуваних стратегій необхідно рахувати, як рентабельну (Таблиця А3.3). Наприклад, зовнішня променева терапія була дорожча на 2103 £ в порівнянні з обережним очікуванням (£8288–6185), а це значить, що 0,07 QALYs робить її рентабельною в порівнянні з обережним очікуванням за 20-ти річний період. Для IMRT, самого дороговартісного вибору в 14688 £, еквівалентне значення було 0,29 QALYs, або додаткових 4,3 місяці покращення стану здоров'я за період більш ніж 20 років.

**Таблиця А.3.3 Результати порогового аналізу за 20-річний період, в порівнянні з обережним очікуванням.**

Терапія	Очікувана вартість лікування	Досягнуте збільшення QALY <sup>a</sup>	Еквівалентна користь для здоров'я в місяцях <sup>b</sup>
Зовнішня променева	8288 £	0,07	1
Брахітерапія	10992 £	0,16	2
HIFU	12188 £	0,20	2,4
Кріотерапія	12630 £	0,21	2,6
IMRT	14688 £	0,28	3,4

<sup>a</sup>Необхідно для досягнення вартості в QALY 30 000 £, в порівнянні з обережним очікуванням.

<sup>b</sup> Наприклад, зовнішня променева терапія повинна була дати 1 додатковий місяць доброго здоров'я за 20-річний період, в порівнянні з обережним очікуванням, та буде рентабельною, коли вона еквівалентна 0,07 QALYs. Розрахунок проведено наступним чином: 1 день прекрасного здоров'я =  $1/365 = 0,002739$  QALYs /  $0,002739 =$  приблизно 1 місяць.

## Обговорення

Первинна мета цього дослідження полягала в тому, щоб провести економічну оцінку обережного очікування проти радикальної простатектомії у чоловіків з показником по шкалі Глісона 5–6, використовуючи результати 10-ти річного RCT, опублікованого Bill-Axelsson et al. (2005). На основі результатів можна зробити припущення, що на рентабельність радикальної простатектомії значний вплив має вибір показників стану здоров'я, які включені в аналіз. Якщо розглядати тільки показник виживаності, то можливо буде рентабельною радикальна простатектомія. Однак коли розглядати якість життя відносно існуючого раку передміхурової залози та враховувати пов'язані з лікуванням побічні ускладнення, то обережне очікування стає домінуючим вибором. Ці результати співпадають з висновками, зробленими Calvert et al. (2003), однак аналіз чутливості показав, що такі результати були ненадійними по декількох припущеннях: це специфічний вплив на стан здоров'я, та побічні ускладнення, пов'язані з такою тактикою лікування, такий висновок зроблений також Hummel et al. (2003). Важливо, що на основі даних можна припустити, що



рентабельність радикальної простатектомії (та всіх схем лікування в цьому відношенні) більше всього залежить від профілів побічних ефектів, ніж від відносного ризику прогресії захворювання. Тому, щоб зробити більш надійні висновки відносно рентабельності радикальної простатектомії, необхідно більше знати подробиць про вірогідність побічних ускладнень, їх тривалості та впливу на HRQoL (очікується, що дослідження, яке ще продовжується, MAPS надасть більше інформації стосовно цих проблем <https://www.charttrials.abdn.ac.uk/maps/faq.php> а також дослідження ProtecT <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/project/1230.asp>).

При відсутності даних RCT був застосований пороговий аналіз, щоб розрахувати скільки додаткових QALYs забезпечують інші схеми лікування (брахітерапія, стандартна зовнішня променева терапія, променева терапія з модульованою інтенсивністю, HIFU та кріотерапія) щоб бути рентабельними при 30 000 £ за додатковий показник QALY. Радикальна простатектомія була виключена як вибір, тому така користь QALY була розрахована відносно обережного очікування. Результати дають можливість зробити припущення, що відносно невиразні покращення якості життя потрібні для цих протоколів лікування, щоб бути рентабельними. Наприклад, зовнішня променева терапія повинна була забезпечити додатково тільки 0,07 QALYs за 20-ти річний період в порівнянні з обережним очікуванням, щоб бути рентабельною. Це еквівалентно одному місяцю задовільного стану здоров'я. Для IMRT, самого високовартісного вибору, еквівалент складав 3,4 місяці. Таким чином, відсутність відповідних RCTs не дає можливості провести обґрунтовану економічну оцінку цих «більш новітніх» схем, тому можна зробити висновок, що розрахунки їх рентабельності значно перебільшені. Дійсно, можна розрахувати їх рентабельність, якщо виконується припущення, що їх максимальний вплив направлений на покращення побічних ефектів, пов'язаних із «застарілими протоколами».

Однак для пацієнтів, які стоять перед вибором, потрібні більш вагомі докази, що така користь від показника QALY буде реалізована.

Існує багато обмежень цієї економічної оцінки. По-перше, не була розрахована рентабельність активного спостереження. Це частково пов'язано з тим, що не проводились відповідні RCT, а також тому, що моделювання його рентабельності потребувало б значного ускладнення моделі. Допускаючи, що визначення рівня PSA - привілейований метод контролю прогресії захворювання, то повинні бути змодельовані самостійні рівні PSA до та після лікування, а не під час захворювання, як було виконано тут. Однак, відносний вплив терапії на PSA до цього часу не встановлений, в зв'язку з відсутністю відповідних RCT. Тому, навіть якщо припустити, що радикальна простатектомія більш рентабельна, в порівнянні з обережним очікуванням, невідомо, чи рентабельна вона в порівнянні з тактикою активного спостереження. Також невідомо, наскільки рентабельне обережне очікування в порівнянні з активним спостереженням. В кінцевому рахунку, рентабельність активного спостереження, ймовірно, буде залежати від комбінації пропорції пацієнтів, у яких захворювання прогресує зі

здатністю точно виявити прогресію та ефективністю терапії для пацієнтів з прогресією хвороби.

Друге обмеження було пов'язане з тим, що не було проведено надійного аналізу підгрупи пацієнтів з різними показниками за шкалою Глісона. Аналіз проводився на результатах для підгрупи спеціального відносного ризику прогресії захворювання, отриманих із RCTs та використовуючи підгрупу специфічного ризику смерті. Однак, ця інформація була не доступна, вона дійсно була повідомлена Bill Axelson et al. (2005), але не була статистично значимою для попередньо запланованих 5% відхилень в аналізі підгрупи. Для розрахунку показника рентабельності, базові ризики смерті були подвоєні та збільшені в чотири рази для пацієнтів з балом за шкалою Глісона > 6, з метою встановити яка повинна проводитись ефективна терапія, щоб попередити смертність та бути рентабельною. Результати показали, що коли базовий ризик смерті від раку передміхурової залози був збільшений в чотири рази, та був врахований відносний ризик, про який сповіщали Bill-Axelson et al. (2005), то радикальна простатектомія була рентабельна при 30 000 £ за отриманий рівень QALY. Однак, незрозуміло, наскільки вірогідна така оцінка ризику при відсутності результатів RCT для цієї групи пацієнтів.

Основний висновок, який можна зробити з цієї оцінки, що на рентабельність усіх змодельованих стратегій терапії для пацієнтів з клінічно локалізованим раком передміхурової залози основний вплив мають побічні ефекти (тому зменшується показник HRQoL), пов'язаний з кожною схемою терапії. Дійсно, базові припущення пропонують не застосовувати радикальну простатектомію для пацієнтів з балом по шкалі Глісона <6, в зв'язку з післяопераційними ускладненнями. Однак, різні допущення відносно профілю побічних ефектів різко змінили це твердження. Таким чином, потрібні подальші дослідження, які зможуть кількісно визначити ці відносні профілі побічного впливу, та допоможуть отримати більш точні оцінки рентабельності.

## Література

- Bill-Axelsson, A., et al. (2005) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 352(19): 1977–1984.
- Buron C; Le Vue B; Cosset J-M; Pommier P; Peiffert D; Delannes M; Flam T; Guerief S; Salem N; Chauvenic I and Livartowski A. (2007) Brachytherapy versus prostatectomy in the localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67(3): 812–822.
- Calvert, N.W., et al. (2003) Effectiveness and cost-effectiveness of prognostic markers in prostate cancer. *British Journal of Cancer* 88(1): 31–35.
- Cowen, M.E., et al., (1999) *The value or utility of prostate cancer states*. *Journal of Urology* 155: 376.
- Dolan P (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*, 35;095–1108
- Horwitz, E.M. and A.L. Hanlon, *The cost effectiveness of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999. 45(5): p. 1219–125.
- Hummel, S., et al., *Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: A systematic review*. *Health Technology Assessment* 2003. 7(33).
- Konski A et al. (2006) Using decision analysis to determine the cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 66(2): 408–415.
- National Institute for Clinical Excellence (2004) *Guidance for manufacturers and sponsors*. London: National Institute for Clinical Excellence.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2007). *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

## Додаток 4 Скорочення

AKTГ	адренкортикотропний гормон
BPH	доброякісна гіперплазія передміхурової залози
CAB	комбінована блокада андрогенів
CNS	клінічна медична сестра
CT	комп'ютерна томографія
DH	відділ охорони здоров'я
DRE	пальцеве ректальне обстеження
EBRT	зовнішня променева терапія
GDG	група по створенню настанови
GI	шлунково-кишковий
HIFU	фокусований ультразвук високої інтенсивності
HRQoL	якість життя, пов'язана зі здоров'ям
ICER	приріст відношення рентабельності
IMRT	променева терапія з модульованою інтенсивністю
LHRHa	агоніст рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону
MDT	мультидисциплінарна команда
MPI	магнітно-резонансна томографія
MRS	магнітно-резонансна спектроскопія
NCC-C	Національний центр співробітництва з вивчення раку
NCRI	Національний інститут дослідження раку
NCRN	Національна мережа дослідження раку
NICE	Національний інститут здоров'я та належної клінічної допомоги
PCPT	випробування по профілактиці раку передміхурової залози
PCRMP	Програма контролю ризику при раку передміхурової залози
PDE5	фосфодіестераза типу 5
PET	позитронно-емісійна томографія
PME	тренування м'язів тазового дна
PSA	специфічний антиген передміхурової залози
PSA-DT	час, за який подвоюється рівень специфічного антигену передміхурової залози
QALY	регульовані роки якісного життя
RCT	рандомізовані контрольовані випробування
SRE	випадок, пов'язаний з хребтом
SSRI	селективний інгібітор надчутливості серотоніну
TRUS	трансректальне ультразвукове обстеження
TURP	трансуретральна резекція передміхурової залози

**Додаток 5****Словник****Активне спостереження**

Метод контролю чоловіків з низьким або середнім ризиком розвитку локалізованого раку передміхурової залози, який ставить за мету таргетну радикальну терапію тільки для тих пацієнтів, які можуть отримати найбільшу вигоду від лікування.

**Ад'ювантне лікування**

Лікування, яке застосовується як додаткове до основного протоколу.

**Андрогени**

Група гормонів, які підтримують розвиток та функціонування статевих функцій.

**Гальмування продукції андрогенів**

Терапія, яка знижує рівні тестостерону, тобто двостороння орхіектомія або терапія агоністами LHRH (наприклад, гoserелін).

**Блокада андрогенів**

Використання препаратів, які зв'язують та блокують рецептори гормонів ракових клітин, перешкоджаючи андрогенам стимулювати ріст пухлини.

**Антиандрогенні препарати**

Препарати, дія яких направлена на зв'язування та блокування рецепторів гормонів ракових клітин, перешкоджаючи андрогенам стимулювати ріст пухлини (наприклад, бікалутамід).

**Асимптоматичний**

Без явних симптомів або ознак. Рак може викликати симптоми та попереджуючі ознаки, але, особливо на ранніх стадіях пухлина може розвиватись та рости не викликаючи симптомів.

**Доброякісний**

Ріст, який не дає метастазів, а лікування направлене на видалення, або консервативну терапію.

**Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ВРН)**

Незлаякісне розростання тканини, яка здавлює уретру та перешкоджає відтоку сечі. Також відоме як доброякісна гіпертрофія передміхурової залози.

**Біопсія**

Видалення кусочка тканини із органу з метою діагностики захворювання.

**Бісфосфонати**

Група цитостатиків, які застосовуються для терапії метастазів у кістки.

**Сканування кісток**

Обстеження з метою виявлення патологічних змін в кістках.

**Кишківникова токсичність**

Симптоми пошкодження кишечника, пов'язані з терапією.

**Брахітерапія**

Форма променевої терапії, при якій опромінення проводиться за допомогою постійно імплантованих мікрокапсул з радіоактивним елементом (низькопотужна доза) або тимчасово за допомогою введення радіоактивного джерела безпосередньо в простату (високопотужна доза).

## **Онкологічна мережа**

Онкологічна мережа об'єднує всі організації, що включаються в планування, впровадження та проведення онкологічного сервісу, забезпечення місцевої високоякісної допомоги. Зазвичай, онкологічна мережа обслуговує приблизно один - два мільйони осіб.

## **Клінічне виявлення захворювання**

Пухлина, що виявляється симптоматично, або в результаті патолого-клінічного обстеження.

## **Когортні дослідження**

Наукові дослідження, в яких групи пацієнтів зі специфічними умовами, або характеристиками порівнюються з подібними групами, у яких вони відсутні.

## **Комбінована блокада андрогенів (СAB)**

Тип гормональної терапії раку передміхурової залози, при якій лікування антиандрогенами об'єднуються з хімічною або хірургічною кастрацією.

## **Супутня патологія**

Вплив усіх інших захворювань на окремого пацієнта, крім основного захворювання.

## **Комп'ютерна томографія (КТ)**

Рентгенологічний метод візуалізації. При спіральній КТ рентгенівська установка дає можливість сканувати орган в 3D форматі. Також відома як спіральна КТ.

## **Консультації**

Консультації мають місце, коли консультант конфіденційно оглядає пацієнта для встановлення його проблем, або скарг на стан здоров'я.

## **Кріотерапія**

Стратегія лікування, при якій прагнуть знищити рак передміхурової залози, заморожуючи передміхурову залозу.

## **Допоміжні інформаційні засоби**

Буклети або відео/DVD матеріали, які інформують пацієнта про захворювання, вибір терапій та результати, а також допомагають пацієнту прийняти рішення та оцінити вплив на здоров'я.

## **Пальцеве ректальне обстеження (DRE)**

Обстеження при якому лікар через пряму кишку обмацує залозу, щоб виявити функціональні та морфологічні зміни.

## **Вживаність без захворювання**

Відрізок часу після терапії, при якому не виявляється будь-якого захворювання.

## **Розповсюдженість**

Розповсюдження раку від первинного осередку на лімфатичні вузли, або в більш віддалені органи (також відомо як «метастазуючий, або вторинно розповсюджений»).

### **Візуалізація за допомогою ендоректальних датчиків**

Тип медичного обстеження за допомогою MRI, при якому датчик вводиться в пряму кишку, для отримання високоякісного зображення прилеглої зони.

### **Ентеропатія**

Захворювання кишківника.

### **Еректильна дисфункція**

Стійка неспроможність підтримувати достатню ерекцію для проведення статевого акту.

### **Зовнішня променева терапія (EBRT)**

Це різновид променевої терапії на основі іонізуючого опромінення (наприклад, високоенергетичне рентгенівське випромінення), яке досягається на спеціальному обладнанні та направлено на пухлину ззовні.

### **Ректороманоскопія з використанням гнучкого датчика**

Обстеження прямої та ободкової кишки за допомогою гнучкого ректороманоскопа.

### **Фістуляція**

Встановлення фістулы в частині тіла. Фістула - штучний прохід між двома внутрішніми органами або від внутрішнього органу на поверхню тіла.

### **Вільний PSA**

Рівень вільного PSA (тобто PSA, який не зв'язаний з іншими білками крові).

### **Шкала Глісона**

Міжнародно затверджена система диференціювання, яка базується на експертизі тканини, отриманої при біопсії передміхурової залози, коли патолог розподіляє загальну кількість патологічних клітин по шкалі, що дає змогу допомогти передбачити поведінку пухлини передміхурової залози. Низький бал за шкалою Глісона ( $\leq 6$ ) вказує на відносно успішний перебіг захворювання, високий бал за шкалою Глісона ( $\geq 8$ ) вказує на відносно агресивний розвиток пухлини.

### **Визначення стадії захворювання**

Ступінь злоякісного розвитку пухлини, визначена за допомогою мікроскопічного дослідження.

### **Гінекомастія**

Збільшення грудних залоз у чоловіків.

### **Гематома**

Локалізоване накопичення крові, яка, зазвичай, згортається в органі, порожнині або тканині, внаслідок розриву стінки кровоносної судини.

### **Гематурія**

Присутність крові в сечі. Макроскопічна гематурія видима візуально та мікроскопічна гематурія виявляється тільки при мікроскопічному дослідженні сечі.

**Геморагічні зміни**

Зміни в кровоносних судинах оболонки сечового міхура або кишківника, які роблять їх більш крихкими, що збільшує вірогідність кровотечі.

**Фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU)**

Методика, в якій ультразвукові хвилі високої частоти фокусують на пухлинні клітини, нагріваючи їх з метою індукувати їх загибель та знищення пухлини.

**Резекція передміхурової залози з використанням гольмієвого лазера (HoLeP)**

Хірургічне втручання для видалення тканини передміхурової залози за допомогою пристрою, який вводиться через уретру, використовуючи монохроматичний лазер. Може використовуватись для покращення симптомів у пацієнтів з обмеженим відтоком сечі внаслідок ВРН або пухлини передміхурової залози.

**Гормональна терапія**

Стратегія лікування раку при якій усувається та/або блокується вплив гормонів, які стимулюють ріст ракових клітин передміхурової залози.

**Гормональнорезистентний (також відомий як резистентний до гормонів)**

Умови при яких пухлина більш не відповідає на гормональну терапію.

**Гіперкальцемія**

Клінічні умови при яких в крові виявляються надлишкові рівні сполук кальцію.

**Частота виявлення**

Кількість нових випадків захворювання в даний інтервал часу.

**Радіоізотопне сканування кісток**

Методика візуалізації при якій вводиться ізотоп з коротким періодом напіврозпаду, для виявлення патологічних змін в кістках.

**Статус Карнофського (Karnofsky)**

Класифікація пацієнтів згідно функціональних порушень.

**Систематична похибка визначення часу**

Похибка виміру, яка виявлена в епідеміологічних дослідженнях виживаності, що витікає з різниці в часі первинної діагностики захворювання.

**Прогресія локалізованого раку передміхурової залози**

Рак, який класифіковано як T3 або T4 стадії (що розповсюдився за межі передміхурової залози).

**Локальна терапія**

Лікування, яке направлено на пухлинні клітини в одному локалізованому участку.

**Локалізований рак передміхурової залози**

Рак, який класифіковано як T1 або T2 стадії (обмежений передміхуровою залозою).

**LHRHa (агоніст рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону)**

Гормональні препарати, які інгібують продукцію андрогенів сім'яниками.



**Лімфоаденектомія**

Хірургічне втручання, при якому видаляються для дослідження лімфатичні вузли.

**Лимфаденопатія**

Захворювання або набряк лімфатичних вузлів.

**Лімфатичні вузли**

Невеликі залози, які діють як фільтр лімфатичної системи. Лімфатичні вузли, що знаходяться поблизу первинної пухлини найчастіше піддаються злоякісному ураженню.

**Злоякісний**

Злоякісні пухлини можуть розповсюджуватись та уражати інші тканини та органи, а також поширюватись на інші частини організму.

**Візуалізація методом магнітного резонансу (MRI)**

Неінвазивний метод візуалізації, що дозволяє вивчати метаболізм тканин та органів (також відомий як ядерний магнітний резонанс).

**Візуалізація за допомогою методу ЯМР-спектроскопії (MRS)**

Неінвазивний метод візуалізації, який допомагає отримати інформацію про клітинну активність (метаболічна інформація). Він використовується в онкології нарівні з ЯМР, що дає інформацію про форму та розмір пухлини (просторова інформація).

**Максимальна блокада андрогенів**

Комбіноване використання LHRHa's та антиандрогенної терапії.

**Медична (фармакологічна) кастрація**

Гормональна терапія LHRHa, який вводиться з метою знизити рівень тестостерону, що продукується сім'яниками.

**Мета-аналіз**

Форма статистичного аналізу, яка дозволяє об'єднувати результати ряду досліджень та визначати, чи не виявляються в них важливі тенденції.

**Метастази / метастатична хвороба**

Поширення раку на віддаль від первинної пухлини через кровотік, або лімфатичну систему.

**Метастазуючий рак передміхурової залози**

Рак, що поширився від первинного осередку в простаті на лімфатичні вузли, кістки, або інші органи.

**Занедужання**

Стан початку захворювання.

**Летальність**

Будь-яка (1) умова, при якій пацієнт може померти; або (2) показник смертності, який відображає кількість смертельних випадків на одиницю населення в будь-якому специфічному регіоні, віковій групі, захворюванні або іншій класифікації, зазвичай виражається, як смертельні випадки на 1 000, 10 000 або 100 000.

**Мультидисциплінарна команда (MDT)**

Команда представників різних клінічних спеціалізацій (наприклад: уролога, онколога, патоморфолога, рентгенолога, медичних сестер).

**Міелосупресивна хіміотерапія**

Хімічні агенти, що використовуються для лікування злоякісних пухлин, які також можуть інгібувати активність кісткового мозку, що призводить до зменшення продукції лейкоцитів.

**Неоад'ювантна**

Терапія, що проводиться перед основним протоколом.

**Найнижчий рівень**

Самий низький рівень будь-якого показника, що був виявлений на протязі певного часу .

**Номограми**

Розраховані спеціальні графіки, на основі статистичних вірогідностей, які використовуються для індивідуалізації оцінки вірогідності клінічних результатів.

**Обструктивна уропатія**

Порушення функції нирок в результаті здавлення, яке викликано обструкцією уретри, або лімфатичних вузлів. Може бути також викликана захворюванням передміхурової залози або лімфатичних вузлів.

**Онкологія**

Розділ медицини, який вивчає ракові захворювання.

**Орхіектомія (також відома білатеральна субкапсулярна орхіектомія або хірургічна кастрація)**

Хірургічне втручання по видаленню активної зони обох сім'яників щоб знизити рівень тестостерону.

**Остеопороз**

Системне захворювання, яке характеризується зменшенням маси кістки, що призводить до підвищення крихкості кісток та високого ризику їх переломів.

**Інгібітор PDE5**

Лікарський препарат, що використовується при лікуванні еректильної дисфункції.

**Паліативний підхід**

Заходи, що направлені на зменшення симптомів основного захворювання, але не ускладнюють його перебіг.

**Черезшкірна нефростомія**

Процедура, при якій встановлюється катетер в нирку, для відведення сечі, при закупорці сечівника, або сечового міхура.

**Перінеальна (промежинна) простатектомія**

Методика видалення передміхурової залози через розріз в області промежини між анусом і мошонкою.

**Звичайні рентгенограми**

Прості рентгенограми.

**Позитронно-емісійна томографія (PET)**

Спеціалізована методика візуалізації, з використанням радіоактивного індикатора, для отримання комп'ютерного зображення тканин організму та пошуку функціональних порушень. Сканування PET може використовуватись

для діагностики раку, для візуалізації поширеності процесу, а також для вивчення реакції на терапію.

### **Прогестогени**

Жіночі статеві гормони, які можуть бути природними, або синтетичними.

### **Прогресія захворювання**

Рак передміхурової залози, який демонструє клінічні, радіологічні, або біохімічні докази росту.

### **Простата**

Залоза чоловічої статевої системи, що продукує рідину для сперми

### **Біопсія передміхурової залози**

Видалення зразків тканини передміхурової залози для мікроскопічного дослідження та інших тестів.

### **Простатектомія**

Хірургічне втручання з метою видалення частини, або всієї передміхурової залози. При радикальній простатектомії видаляється уся залоза та лімфатичні вузли. Вона може бути виконана відкритим шляхом або за допомогою робот-асистованої лапароскопії.

### **Інтраепітеліальна неоплазія простати**

Патологічні зміни в тканині передміхурової залози, що ідентифіковані при мікроскопічному дослідженні. Це може бути передраковим станом, але може зустрічатись в невеликій частки пацієнтів при раку.

### **Специфічний антиген передміхурової залози (PSA)**

Блок, що продукується передміхурою та виявляється в плазмі. У хворих на рак передміхурової залози спостерігається тенденція збільшення рівня PSA в крові (хоча у більшості пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози виявляються нормальні рівні PSA). Рівень PSA може підвищуватись за інших умов, не пов'язаних з раком, а також підвищуватись з віком.

### **Щільність PSA**

Рівень PSA в крові відносно об'єму простати.

### **Тест PSA**

Тест, яким вимірюється рівень PSA в крові.

### **Швидкість PSA**

Зміна рівня PSA на протязі відрізка часу.

### **Радикальне лікування**

Специфічний протокол направлений на лікування основного захворювання, а не тимчасове покращення симптоматики.

### **Променева терапія**

Використання опромінення, зазвичай рентгенівського, або гамма-випромінення для знищення пухлинних клітин. Традиційна зовнішня променева терапія також діє на прилеглі нормальні тканини поза цільовою зоною. Конформальна променева терапія дає мінімальне променеве навантаження на здорові тканини, за рахунок кращого фокусування рентгенівського променя. Хід променя може бути змінений, при переміщенні джерела в металевий блок, або при використанні так званого багатозарядного накопичувача. Він складається із багатьох металічних пластин, що приєднані до

опромінюючого пристрою, кожен шар може змінювати хід та інтенсивність променів.

### **Рандомізовані контрольовані випробування (RCTs)**

Тип дослідження, який застосовується для порівняння різних методів лікування. Критична особливість цієї форми випробувань - це випадковий розподіл пацієнтів у групах порівняння при проведенні клінічних випробувань. RCTs пропонують самі надійні форми доказу ефективності.

### **Порожнинна простатектомія**

Методика видалення простати через розріз в черевинній порожнині.

### **Локальна консервативна терапія**

Локальне лікування (наприклад променева терапія, хірургія або кріотерапія), яке застосовується в зберігаючих цілях при локальному рецидиві після первинної радикальної хірургії.

### **Консервативна терапія**

Терапія, яка застосовується для лікування рецидиву раку передміхурової залози, який розвинувся після інших методів лікування.

### **Променева консервативна терапія**

Променева терапія, яка застосовується в паліативних цілях при рецидиві після радикальної хірургії.

### **Склеротичні метастази в кістки**

Вторинне ураження метастазами кісток, котрі виявляються при рентгенівському обстеженні, як зони підвищеної щільності.

### **Рак виявлений при скринінгу**

Рак, який ідентифіковано при скринінгу специфічних груп населення (наприклад, використовуючи вимірювання рівня PSA).

### **Визначення стадійності/СтадіїTNM**

Клінічний опис розміру та поширення пухлини у пацієнта, згідно міжнародної узгодженої класифікації.

### **Хірургічна кастрація**

Втручання при якому видаляються сім'яники (орхіектомія) та знижується рівень тестостерону.

### **Вживаність**

Вживаність - вірогідність виживання з діагностованим захворюванням.

### **Системний огляд**

Огляд літератури, виконаний з метою звернення до специфічних питань та використання кількісних методів для підведення підсумків результату.

### **Системне лікування**

Лікування препаратами, які вводяться перорально, або ін'єкційно та діють на пухлинні клітини по всьому організму, а не діють ціленаправлено на одну специфічну область.

### **Телеангіектазія**

Постійне розширення поверхневих капілярів та маленьких вен.

### **Загальний рівень PSA**

Рівень PSA в крові.

**Трансректальне ультразвукове обстеження (TRUS)**

Ультразвукове обстеження передміхурової залози через пряму кишку.

**Трансуретральна резекція передміхурової залози (TURP)**

Хірургічне втручання для видалення тканини із передміхурової залози, застосовуючи прилад, який вводиться через уретру. Може також використовуватись для покращення симптомів при затрудненні сечовипускання у пацієнтів з ВРН або раком передміхурової залози.

**Біопсія передміхурової залози при ультразвуковому контролі**

Методика, що дозволяє брати прицільно зразки тканини передміхурової залози, коли введення голки контролюється за допомогою ультразвукового зображення.

**Уремія**

Надлишок в крові сечовини, креатиніну та інших продуктів метаболізму білків і амінокислот.

**Сечівники**

Канали по яких сеча проходить від нирок до сечового міхура.

**Уретра**

Канал по якому сеча із сечового міхура виводиться із організму.

**Урологія**

Розділ медицини, який направлений на лікування захворювань сечовивідних органів у жінок, та сечостатевої системи у чоловіків.

**Обережне очікування**

Метод контролю чоловіків, хворих на рак передміхурової залози, яким можна відтермінувати радикальну терапію, та призначити її тільки при розвитку специфічної симптоматики.

**Додаток 6****Узгоджені положення настанови****Назва настанови**

Рак передміхурової залози: діагностика та терапія

**Коротка назва**

Рак передміхурової залози

**Передумова**

Національний інститут охорони здоров'я та належної клінічної практики ("NICE" або "Інститут") уповноважив Національний центр координації спільної діяльності щодо онкологічних захворювань (NCC) розробити клінічну настанову з діагностики та лікування раку передміхурової залози для впровадження в NHS в Англії та Уельсі. Це відповідає предмету звернення від Департаменту охорони здоров'я та урядової асамблеї Уельсу (див. Додаток). Настанова надаватиме рекомендації для належної практики, які базуються на найкращих доступних доказах клінічної та економічної ефективності та професійному схваленні.

Клінічна настанова Інституту підтримуватиме впровадження Національних рамкових програм (NSFs) в тих аспектах піклування, в яких рамкова програма була оприлюднена. Заяви кожної NSF відображують докази, які використовували під час підготовки рамкової програми. Клінічна настанова та технологічні експертизи, опубліковані Інститутом після оприлюднення NSF, будуть спонукати до поновлення рамкової програми.

Ця настанова підтримує поточні національні ініціативи, окреслені в загальних рисах в державній програмі NHS Cancer Plan, звіті Calman Hine, звіті Cameron, настанові Manual for Cancer Services for England та нормативних документах Wales Cancer Standards. В настанові також є посилання на матеріали NICE "Improving outcomes in urological cancers" та "Improving supportive and palliative care for adults with cancer" та клінічні довідкові документи "Referral guidelines for suspected cancer" і "Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk" (в розробці).

Клінічна настанова NICE підтримує роль медичних працівників в забезпеченні піклування за участю пацієнтів, приймаючи до уваги їх індивідуальні потреби та переваги, та гарантуючи, що пацієнти (та їх опікуни і родини там, де доречно) можуть приймати обґрунтоване рішення щодо їх піклування та лікування.

**Клінічна потреба в настанові**

Рак передміхурової залози або простати є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків. Щорічно в Англії та Уельсі<sup>1,2</sup> реєструється приблизно 27 773 нових випадків та 9161 смертей<sup>3</sup>. Рак передміхурової залози - це переважно захворювання чоловіків похилого віку, однак приблизно 20% випадків зустрічається у чоловіків молодше 65 років. За останні 10 - 15 років було досягнуто значних успіхів в його лікуванні, однак за

цей же період було нагромаджено і значну кількість серйозних дискусійних питань, особливо відносно клінічного обслуговування пацієнтів з раннім, неметастатичним захворюванням. Ця невизначеність, безсумнівно, викликає хвилювання у пацієнтів та їх родин. Крім того, в межах всієї країни мають місце певні розбіжності у клінічній практиці та наявність різноманітних варіантів лікування та процедур. Клінічна настанова дає змогу спрямувати свою енергію на ці проблеми та пропонує напрямок у бік належної практики.

<sup>1</sup> Office for National Statistics, Cancer Statistics Registrations: Registrations of cancer diagnosed in 2001, England. Series MB1 no. 32. 2004, National Statistics: London.

<sup>2</sup> Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit, 2003.

<sup>3</sup> Office for National Statistics, Mortality Statistics: Cause. England and Wales 2003. TSO: London.

## **Настанова**

Процес створення настанови детально описаний у двох публікаціях, які є доступними на вебсайті NICE (див. “Подальша інформація”). Процес створення настанови – це короткий огляд для зацікавлених закладів, громадськості та NHS, в якому окреслено, яким чином організації можуть бути включеними у створення настанови. Методи створення настанови – це інформація для Національних центрів координації спільної діяльності та розробників настанов, які надають поради відносно технічних аспектів створення настанови.

Цей документ розглядає узгоджені положення. Він чітко визначає, які проблеми будуть (чи не будуть) досліджуватися в настанові, та які питання будуть розглядати його розробники. Узгоджені положення базуються на запиті від Департаменту охорони здоров'я та урядової асамблеї Уельсу (див. Додаток).

Питання, які розглядаються в настанові, представлені в наступних розділах.

## **Сукупності**

### **Групи, які будуть охоплені**

Дорослі, направлені із закладів первинного піклування для визначення можливої наявності раку передміхурової залози, у відповідності до клінічних директив NICE у випадку підозри на рак (NICE Clinical Guideline no. 27).

- Дорослі, з доведеним на біопсійному матеріалі діагнозом первинної аденокарциноми передміхурової залози або з узгодженим клінічним діагнозом\* у випадку, коли біопсія є недоречною. (\*Клінічний діагноз, узгоджений, наприклад на основі даних пальцевої ректальної експертизи, високого рівня специфічного антигену передміхурової залози [PSA] та виявлених метастазів).

- Будь-яких підгруп пацієнтів, які потребують спеціального розгляду, ідентифіковано не було.

### **Групи, які не будуть охоплені**

Дорослі, які не мають ніяких симптомів, з патологічним, пов'язаним з віком рівнем PSA та доведеним раком передміхурової залози, діагностованим без застосування біопсії.

- Пацієнти з метастатичним захворюванням різного первинного походження, включаючи передміхурову залозу.

Діти та дорослі з рідкісними злоякісними пухлинами передміхурової залози, такі як дрібноклітинна карцинома яєчка та рабдоміосаркома.

#### **Урегулювання медичного обслуговування**

- Первинне піклування – за виключенням популяційного та опортуністичного скринінгу.

- Вторинне піклування.

- Високоспеціалізована медична допомога спеціаліста онкоурологічної команди.

#### **Клінічний менеджмент**

- Дослідження для встановлення гістопатологічного діагнозу.

- Діагностичні дослідження для клінічного визначення стадійності.

- Активне спостереження за пацієнтами з локалізованим захворюванням, для яких радикальна терапія є доречною.

Хірургічне лікування, включаючи радикальну простатектомію, перинеальну простатектомію, лапароскопічну простатектомію, високочастотний ультразвук, радіочастотну абляцію та кріотерапію.

Променева терапія, включаючи зовнішню променеву терапію, брахітерапію (з високою та низькою потужністю дози) та неізольовані радіоактивні джерела (стронцій - 89 та самарій - 153).

- Гормональна терапія: неоад'ювантна, ад'ювантна та паліативна; хірургічна та фармакологічна.

- Цитотоксична хіміотерапія: неоад'ювантна, ад'ювантна та паліативна.

- Бісфосфонати.

- Нові біологічні та імунологічні засоби.

- Усунення загальних, пов'язаних з лікуванням побічних ефектів та ускладнень.

- Надання інформації, підтримка та специфічні допоміжні засоби для прийняття пацієнтом складного рішення.

#### **Статус**

##### **Узгоджені положення**

##### **Заключні узгоджені положення.**

##### *Експертизи NICE в розвитку*

- Доцетаксел для терапії гормонально-резистентного раку передміхурової залози. Очікувана дата публікації липень 2006 р.

- Атрасентан для гормонально-резистентного раку передміхурової залози. Очікувана дата публікації січень 2008 р.

##### *Настанова NICE в розвитку*

- Остеопороз: оцінка ризику переломів та профілактика переломів, пов'язаних з остеопорозом, у осіб з високим ризиком. Рік видання буде схвалено.

- Симптоми нижніх сечовивідних шляхів у чоловіків. Рік видання буде схвалено.

*Споріднені опубліковані настанови NICE*



- Національний інститут здоров'я та медицини високої якості (2005). Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Публікація доступна на сайті [www.nice.org.uk/CG027](http://www.nice.org.uk/CG027)
- Національний інститут медицини високої якості (2002). Improving outcomes in urological cancers. London: National Institute for Clinical Excellence. Публікація доступна на сайті [www.nice.org.uk/csguc](http://www.nice.org.uk/csguc)
- Національний інститут медицини високої якості (2004). Improving supportive and palliative care for adults with cancer. London: National Institute for Clinical Excellence. Публікація доступна на сайті [www.nice.org.uk/csgsp](http://www.nice.org.uk/csgsp)

### **Настанова**

Розробка настанови розпочнеться у листопаді 2005 р.

### **Подальша інформація**

Інформація відносно процесу створення настанови представлена в таких матеріалах:

- Процес створення настанови – короткий огляд для зацікавлених закладів, громадськості та NHS
- Методи створення настанови – інформація для Національних центрів координації спільної діяльності та розробників настановаів

Ці буклети доступні у вигляді файлів у форматі PDF на вебсайті NICE ([www.nice.org.uk/guidelinesprocess](http://www.nice.org.uk/guidelinesprocess)). Інформація щодо удосконалення настанови також буде доступною на вебсайті.

### **Звернення від Департаменту охорони здоров'я та урядової асамблеї Уельсу**

Департамент охорони здоров'я та урядова асамблея Уельсу звернулися до Інституту з пропозицією:

«Підготувати настанову для NHS в Англії та Уельсі для медичного обслуговування раку передміхурової залози з метою посилення вже існуючої настанови. Настанова повинна охоплювати:

- ключові діагностичні процедури та процедури щодо визначення стадійності – за виключенням скринінгу
- головні методи терапії, включаючи різні види гормональної терапії (в тому числі, хірургічну та хімічну кастрацію)
- роль пухлино-специфічних бісфосфонатів».

## Додаток 7

### Список тем, розглянутих у кожному розділі

#### Розділ 2 – Зв'язок з пацієнтами та їх підтримка

Наскільки ефективними є допоміжні засоби інформування чоловіків з раком передміхурової залози (та їх дружин/партнерів/опікунів/родин) у прийнятті рішення щодо вибору терапії?

- Які існують методи комунікацій, здатні ефективно інформувати чоловіків з раком передміхурової залози (та їх дружин/партнерів/опікунів/родин) щодо вибору терапії?

Які перспективи є у чоловіків, які мають рак передміхурової залози (та їх дружин/партнерів/опікунів/родин), щодо потреб в інформації/комунікації відносно вибору терапії, прийняття рішення та факторів впливу?

- Який найефективніший метод втручання існує для чоловіків з раком передміхурової залози, які зазнають емоційних страждань, викликаних втратою ознак чоловічої приналежності (masculinity)?

#### Розділ 3 – Діагноз та визначення стадійності раку передміхурової залози

- При яких рівнях специфічного антигену передміхурової залози (PSA) чоловікам, які мають метастази в кістках та невідому первинну пухлину, біопсія стає не потрібною?

- Яким чином ми оптимізуємо виявлення чоловіків з раком передміхурової залози серед тих, у яких рак було пропущено на попередніх дослідженнях, та оберігаючи тих, хто не має раку, від непотрібного додаткового дослідження або тривалого лікування?

Чи надає радіологічне сканування додаткову інформацію щодо вибору радикального лікування чоловікам з клінічно локалізованим раком передміхурової залози, для яких призначене радикальне (куративне) лікування? І якщо так, які методики сканування мають клінічну та економічну ефективність?

- Чи є потреба в радіологічному скануванні чоловіків з раком передміхурової залози, яким не призначена консервативна терапія?

- Наскільки достовірними є опубліковані номограми щодо раку передміхурової залози для чоловіків з локалізованим раком передміхурової залози?

- Чи повинні чоловіки з підозрою на рак передміхурової залози, які мають підвищений рівень PSA, автоматично розглядатися як претенденти на біопсію з метою визначення, чи є у них рак передміхурової залози?

#### Розділ 4 – Локалізований рак передміхурової залози

- Які фактори для чоловіків з локалізованим раком передміхурової залози розглядають як фактори ризику, стосовно:

- летальності від захворювання;
- задіяності лімфатичних вузлів;
- неспіху терапії (рецидив захворювання, біохімічний рецидив)?

- Які види терапії (радикальна простатектомія, зовнішня променева терапія, брахітерапія, конформальна променева терапія, традиційна променева терапія,

фокусований ультразвук високої інтенсивності, кріотерапія) мають вищу клінічну та економічну ефективність для чоловіків з локалізованим або прогресуючим раком передміхурової залози порівняно з обережним очікуванням?

- Хто з чоловіків з раком передміхурової залози є кандидатом на активне спостереження, та який з протоколів лікування є найефективнішим?
- Які є показники для призначення радикального лікування чоловікам з раком передміхурової залози, які знаходяться під активним спостереженням?
- Які ефективні методи втручання існують для чоловіків з раком передміхурової залози, які мають статеві дисфункції (викликані або радикальним лікуванням, або безпосередньо захворюванням)?
- Які ефективні методи втручання щодо нетримання сечі існують для чоловіків з раком передміхурової залози після радикальної хірургії або радикальної променевої терапії?
- Які ефективні методи втручання щодо радіаційної токсичності існують для чоловіків з раком передміхурової залози після радикальної променевої терапії?
- Який протокол додаткового лікування є найефективнішим для чоловіків, які одержували лікування від раку передміхурової залози?

#### **Розділ 5 – Лікування рецидиву після радикальної терапії**

- Яку клінічну значимість має біохімічний рецидив після радикальної терапії для чоловіків, які одержували радикальне лікування від раку передміхурової залози, та яким чином біохімічний рецидив необхідно визначати?
- Які дослідження щодо визначення стадійності є ефективними для чоловіків, які мають біохімічний рецидив після радикального лікування раку передміхурової залози?
- Які методи консервативної терапії є ефективними для чоловіків з біохімічними рецидивом після радикального лікування раку передміхурової залози?

#### **Розділ 6 – Прогресія локалізованого раку передміхурової залози**

- Чи дійсно додавання ад'ювантної терапії до радикального лікування поліпшує кінцеві результати терапії для чоловіків з раком передміхурової залози?
- Чи дійсно бісфосфонати є ефективними для попередження появи метастазів в кістках для чоловіків з раком передміхурової залози, які одержують гормональну терапію?
- Яку клінічну та економічну ефективність має тазова променева терапія для пацієнтів, які одержують радикальне променеве лікування раку передміхурової залози?

#### **Розділ 7 – Метастатичний рак передміхурової залози**

- Який тип початкової гормональної терапії є клінічно ефективним відносно чоловіків з метастатичним раком передміхурової залози?

- Які існують ефективні методи втручання для усунення ускладнень гормональної терапії у чоловіків, які одержували гормональне лікування раку передміхурової залози?
- Доцетаксел для лікування гормонально-резистентного метастатичного раку передміхурової залози (дані запозичені з “NICE technology appraisal guidance 101” (2006)).
- Який з кортикостероїдів є найефективнішим для терапії чоловіків з резистентним щодо кастрації раком передміхурової залози?
- Чи дійсно традиційне сканування поперекового відділу хребта за допомогою MRI на наявність метастазів в кістках поліпшує кінцевий результат терапії у пацієнтів з виявленими метастазами в кістках, без симптомів або з ознаками стиснення спинного мозку?
- Чи дійсно бісфосфонати можуть знижувати ризик кісткових ускладнень, викликаних блокадою андрогенів у чоловіків з раком простати?
- Чи дійсно бісфосфонати можуть затримати або посилити метастатичні ускладнення в кістках у чоловіків з гормонально-резистентним раком передміхурової залози та підтвердженими метастазами в кістках?
- Чи дійсно додавання стронцію - 89 до стандартного лікування поліпшує результати терапії у пацієнтів з гормонально-резистентним раком передміхурової залози та метастазами в кістках?
- Яке лікування є найефективнішим щодо обструкційної уропатії у чоловіків з гормонально-резистентним раком передміхурової залози?
- Який із засобів паліативного піклування є найефективнішим для чоловіків з раком передміхурової залози?

## Додаток 8

Інформація про осіб та організації, які були задіяні в розробці настанови, представлені в оригінальному документі, які знаходяться за посиланням: (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11924/39687/39687.pdf> )