



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке предстательной железы

A. Horwich¹, C. Parker¹, C. Bangma² & V. Kataja³

¹Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

²Department of Urology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;

³Department of Oncology, Kuopio University Hospital,
Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Заболееваемость

- Заболеваемость раком простаты в европейских странах составляет 78,9 случаев на 100 тыс. мужчин, а смертность от этой патологии — 30,6 случаев на 100 тыс. мужчин в год [II,C]. Это наиболее частая патология среди мужского населения. Хотя заболеваемость и выживаемость широко варьируют в различных странах Евросоюза, показатели смертности существенно не различаются [II,C].
- Субклинические формы рака предстательной железы характерны для большинства мужчин старше 50 лет [II,A]. Популяционный скрининг здорового мужского населения в возрасте 55-69 лет с помощью простат-специфического антигена (ПСА) снижает расчетную смертность от этой патологии на 20%. Скрининг повышает выявляемость и обеспечивает раннюю диагностику бессимптомных форм, которые могут не проявиться клинически в течение жизни. Европейские скрининговые исследования свидетельствуют о снижении смертности от рака простаты на 0,71 на 1000 мужчин, правда, за счет 48 дополнительно пролеченных по радикальной программе пациентов на 1 сохраненную жизнь. Снижения общей смертности при этом не отмечается. Выводы об эффективности популяционного скрининга будут сделаны по результатам более длительного наблюдения за больными и анализа «стоимость-эффективность», а также после оценки качества жизни [I,B].

Диагностика

- Определение ПСА и пальцевое ректальное обследование (ПРО) должны проводиться при наличии клинических симптомов, подозрительных в отношении рака простаты, а также среди пациентов, желающих участвовать в скрининговых программах.
- Решение о биопсии предстательной железы должно приниматься с учетом параметров ПСА (свободный ПСА, скорость роста и концентрация ПСА), данных ПРО, размеров предстательной железы, этнической принадлежности, возраста, сопутствующей патологии, отношения пациента к этой процедуре и данных предыдущих биопсий [II, B].
- Биопсия предстательной железы должна выполняться на фоне приема антибиотиков под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), при этом должны быть получены не менее 8 образцов ткани [III,A].
- При морфологическом исследовании должны быть определены распространенность опухолевого процесса, а также общая и наихудшая степени дифференцировки по классификации Глисона для каждого образца ткани [IV].

Стадирование и оценка риска

- Должны быть оценены общее состояние больного и сопутствующая патология. Пациенты, которые не могут рассматриваться в качестве кандидатов для радикальных программ лечения вследствие неудовлетворительного общего состояния, обычно не нуждаются в проведении тщательного стадирующего обследования [V]. Клиническая T стадия может быть установлена с помощью ПРО, дополненного при необходимости УЗИ/МРТ.
- Для мужчин с клинически локализованным процессом должна быть установлена категория риска: низкая (T1-2a, показатель Глисона <7 и ПСА<10), высокая (T3-4, показатель Глисона >7 и ПСА>20) или промежуточная (все остальные). Другие прогностические номограммы могут помочь в информированном выборе пациентов.
- *Низкий риск.* Как правило, нет необходимости в тщательном обследовании. В этой группе большее количество позитивных биопсийных образцов, протяженность вовлечения какого-либо из них в опухолевый процесс, концентрация ПСА и более низкое соотношение свободного и общего ПСА ассоциируются с риском занижения стадии по сравнению с данными, полученными в результате простатэктомии [III, A].
- *Промежуточный риск.* Сканирование костей необходимо выполнять при клинических симптомах поражения костной системы, показателе Глисона >4+3 или уровне ПСА>15 мкг/л. Роль обследования органов малого таза с помощью КТ или МРТ до конца не ясна [III, B].
- *Высокий риск.* Должно быть рассмотрено выполнение КТ/МРТ таза, а также скинтиграфия костей [III, B].

Лечение

- Единой концепции относительно того, какой метод является наилучшим, нет. Больной должен быть информирован о возможных пользе и вреде различных лечебных опций и проконсультирован хирургом и радиологом. Необходимо предупредить пациента о возможных нарушениях в результате лечения сексуальной функции, фертильности, а также недержании мочи. Наружное облучение должно проводиться с использованием конформных методик. Криотерапия, HIFU и фокальная терапия не рекомендованы в качестве стандартных методик на первом этапе лечения и остаются предметом дальнейших исследований [II, C].

Локализованный рак предстательной железы

- *Низкий риск.* Лечение может включать в себя радикальную простатэктомию, наружное облучение, брахитерапию с перманентными имплантатами или высокодозную брахитерапию, а также активное наблюдение. Немедленная гормонотерапия в самостоятельном варианте на первом этапе не рекомендуется. Тактика тщательного наблюдения с отсроченной гормонотерапией при прогрессировании с появлением клинических симптомов возможна у больных, которым не может быть проведено радикальное лечение, а также у больных, которые не расположены к проведению радикального лечения. Не существует каких-либо завершенных рандомизированных исследований, которые бы сравнивали перечисленные выше лечебные опции в группе низкого риска. Проспективные нерандомизированные исследования содержат информацию о смертности при использовании каждого из лечебных подходов и могут быть использованы в клинической практике. 10-летняя специфическая выживаемость приближается к 100% для каждого из лечебных подходов, включая активное наблюдение для отдельных больных [III, A].

- *Промежуточный риск.* Лечебные опции включают радикальную простатэктомию, наружное облучение, брахитерапию с перманентными имплантатами. Немедленная гормонотерапия в самостоятельном варианте на первом этапе не рекомендуется. Тактика тщательного наблюдения с отсроченной гормонотерапией при прогрессировании с появлением клинических симптомов может быть использована у больных, которым не может быть проведено радикальное лечение, а также у больных, которые не расположены к проведению радикального лечения [III,A].

Четвертое исследование Скандинавской группы по изучению рака простаты (SPCG) является единственным, сравнивающим радикальную простатэктомию с активным наблюдением. В исследовании включались мужчины моложе 75 лет с впервые установленным диагнозом клинически локализованного рака простаты, отрицательными результатами сканирования костей, уровнем ПСА < 50 нг/мл и ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет. Эти больные были включены в исследование в Скандинавии в начале 90-х годов, когда определение уровня ПСА не было рутинной процедурой, поэтому результаты могут быть неприменимы к случаям, выявленным в результате скрининга. Многие из 695 больных соответствовали группе высокого риска, у 18% уровень ПСА превышал 20 нг/мл, а у 13% показатель Глисона соответствовал 8-10. При медиане времени наблюдения 11 лет в группах хирургического лечения и активного наблюдения умерли 137 и 156 больных соответственно ($p = 0,09$). Актуальный риск смерти от рака простаты на протяжении 12 лет составил 12,5 и 17,9% в группах хирургического лечения и выжидательной тактики соответственно ($p = 0,03$). Иными словами, для того чтобы избежать одного летального исхода, связанного с раком простаты, требовалось прооперировать 18,5 человек. Положительное влияние оперативного лечения на специфическую смертность было ограничено группой мужчин в возрасте ≤ 65 лет. Радикальная простатэктомия увеличивала частоту эректильной дисфункции на 35% (80% vs 45%) и подтекания мочи на 28% (49% vs 21%) в сравнении с наблюдением, хотя эти показатели не могут быть автоматически перенесены на крупные хирургические стационары с большим опытом подобных операций и не означают ухудшения качества жизни в целом по сравнению с выжидательной тактикой.

- *Высокий риск или местно-распространенный процесс.* Лечебные опции включают радикальную простатэктомию или наружное облучение в сочетании с (нео)адьювантной терапией. Немедленная гормонотерапия в самостоятельном варианте на первом этапе не рекомендуется. Выжидательная тактика с отсроченной гормонотерапией возможна у больных, которым не может быть проведено радикальное лечение, а также у больных, которые не расположены к проведению радикального лечения. Подходы к локальному лечению местно-распространенного рака простаты базируются на результатах единственного рандомизированного контролируемого исследования SPCG-7, в котором приняли участие 875 мужчин (T2-3, ПСА < 70, N0M0), получавших в течение 3 мес. комбинированную андрогенную блокаду (КАБ) с последующей монотерапией флутамидом и рандомизированных на 2 группы — получавших и не получавших лучевую терапию по радикальной программе. Было отмечено положительное влияние радикальной лучевой терапии на специфическую (11,9% vs 23,9%; $p < 0,001$) и общую (29,6% vs 39,4%; $p = 0,004$) смертность [I,B].

Неoadьювантная и адьювантная терапия

- Неoadьювантная гормонотерапия агонистами LHRH в течение 3-6 мес. рекомендуется для пациентов группы высокого риска, получающих лучевую терапию по радикальной программе, и должна быть рассмотрена в группе больных промежуточного риска [I,A]. В исследовании TROG 96-01 818 больных местно-распространенным раком простаты были рандомизированы в группы 1)

лучевой терапии, 2) лучевой терапии в сочетании с 3-месячной неоадъювантной и конкурентной КАБ и 3) лучевой терапии в сочетании с 6-месячной КАБ. 5-летняя выживаемость без маркерного рецидива составила 38% (95%CI 32-44) в группе хирургического лечения, 52% (95%CI 45-58) — в группе 3-месячной КАБ и 56% (95%CI 50-63) — в группе 6-месячной КАБ. По сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте 6-месячная гормонотерапия существенно улучшила 5-летнюю специфическую выживаемость с 91% до 94% (HR 0,56; 95%CI 0,32-0,98; $p=0,04$). В исследовании RTOG 86-10 456 больных с T2-4 получали КАБ в течение 2 мес. до и во время лучевой терапии или только лучевую терапию. Отмечено статистически значимое снижение 10-летней специфической смертности (23% vs 36%; $p=0,01$) при добавлении КАБ.

- Адъювантная гормонотерапия в течение 2-3 лет рекомендуется больным группы высокого риска, получающим неоадъювантную гормонотерапию и лучевую терапию по радикальной программе [I, A].
- В исследовании RTOG 9202 1554 больных в течение 4 мес. получали неоадъювантную и конкурентную КАБ в сочетании с радикальной лучевой терапией и затем были рандомизированы в группы дополнительной 2-летней адъювантной андрогенной депривации или наблюдения. По данным незапланированного подгруппового анализа адъювантная терапия улучшила общую выживаемость в подгруппе больных с показателем Глисона 8-10 (81,0% vs 70,7%; $p=0,044$). В исследовании EORTC 22961 970 больных были рандомизированы в группы 6 мес. и 36 мес. андрогенной депривации в дополнение к радикальной лучевой терапии. 5-летняя общая смертность в группах короткой и длительной адъювантной терапии составила 19,0% и 15,2% соответственно.
- Бикалутамид 150 мг/сут. является альтернативой аналогам LHRH у мужчин, желающих сохранить сексуальную функцию в период лечения. У мужчин, начинающих длительный (>6 мес.) прием бикалутамида, необходимо рассмотреть проведение профилактического облучения грудных желез в течение первого месяца терапии (однократная фракция 8 Гр при использовании ортовольтажа или лучевая терапия электронным пучком) [I, B].
- Мужчины, начинающие терапию аналогами LHRH, должны быть проинформированы о том, что регулярные упражнения уменьшают слабость и улучшают качество жизни [II, B].
- Послеоперационная лучевая терапия в ближайшие сроки после радикальной простатэктомии в рутинной практике не рекомендуется. Адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии не рекомендуется [I, A].
- В трех рандомизированных исследованиях (EORTC 22911, SWOG 8794, ARO 96092) было проведено сравнение послеоперационной лучевой терапии и наблюдения после радикальной простатэктомии. В каждом исследовании было показано преимущество послеоперационной радиотерапии в отношении снижения ПСА, однако отдаленные результаты известны лишь для исследования SWOG, в котором приняли участие 425 мужчин с pT₃ стадией. Общая выживаемость была лучше в группе адъювантной лучевой терапии (HR 0,72; 95% CI 0,55-0,96; $p=0,023$). В то же время среди 211 больных, рандомизированных в группу наблюдения, только 70 (33%) в дальнейшем понадобилась лучевая терапия спасения. В исследовании SWOG 8794 в широком смысле было проведено сравнение радикального (адъювантная лучевая терапия) и паллиативного (отсроченная гормонотерапия) подходов. Не следует полагать, что преимущества в выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии будут распространяться на пациентов, у которых проводится мониторинг уровня ПСА с ранним назначением лучевой терапии спасения при повышении уровня маркера.

- Лучевая терапия на ложе простаты чревата развитием ряда осложнений со стороны мочевыводящих путей, кишечника и сексуальной функции. Например, в исследовании SWOG 8794 сообщается о развитии стриктуры уретры у 17,8% мужчин в группе адьювантной лучевой терапии в сравнении с 9,5% в группе наблюдения (RR 1,9; 95% CI 1,1-3,1; p = 0,02). Общая частота недержания мочи составила 6,5% и 2,8% соответственно RR 2,3; 95% CI; 0,9-5,9; p = 0,11), осложнения со стороны прямой кишки составили 3,3% и 0% соответственно (p = 0,02).

Лечение рецидивов после радикальной терапии

- После радикальной простатэктомии больные должны наблюдаться с определением уровня ПСА с помощью чувствительной методики; при повышении ПСА рекомендуется назначение лучевой терапии спасения на ложе предстательной железы [II, B].
- В настоящее время отсутствуют какие-либо рандомизированные исследования, сравнивающие радиотерапию спасения и наблюдение у мужчин с повышением уровня ПСА. Ретроспективный анализ группы пациентов с повышением ПСА после хирургического лечения позволяет сравнить отдаленные результаты при наблюдении без лечения (n = 397) и проведении лучевой терапии спасения (n = 160). В общей сложности в этой группе зарегистрированы 116 летальных исходов, пригодных для анализа. Лучевая терапия спасения ассоциировалась с существенным снижением смертности от рака простаты (HR 0,32; 95% CI 0,19-0,54; p < 0,001). Снижение смертности от рака простаты, связанное с лучевой терапией спасения, было максимальным в подгруппе больных с периодом удвоения уровня ПСА < 6 мес.
- Биопсия ложа простаты у больных, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака простаты, не показана [V].
- Биопсия простаты после лучевой терапии должна выполняться только у мужчин, страдающих раком простаты, которые рассматриваются в качестве кандидатов для местной терапии спасения (т.е. HIFU, криотерапия, хирургия спасения) [V].
- Гормонотерапия у мужчин, страдающих раком простаты и имеющих маркерный рецидив, в рутинной практике не рекомендуется за исключением следующих случаев:
 - местное прогрессирование с наличием симптомов или
 - доказанные метастазы или
 - время удвоения ПСА < 3 мес. [III, A].

Наблюдение после радикального лечения

- Рутинное ПРО не рекомендуется до тех пор, пока ПСА остается на исходном уровне [III, A].
- При наличии стойких симптомов, подозрительных в отношении постлучевой энтеропатии, необходимо полное обследование, включая сигмоскопию, для исключения колита или колоректального рака.

Метастатическая болезнь

- Стандартом первой линии терапии является андрогенная супрессия, осуществляемая с помощью билатеральной орхэктомии или агонистов LHRH. Для профилактики синдрома «вспышки» перед началом терапии агонистами LHRH должен быть назначен короткий курс лечения антиандрогенами. Современные аналоги LHRH, по-видимому, обеспечивают адекватное снижение уровня тестостерона и не требуют назначения антиандрогенов для контроля выброса тестостерона. Ожидаются последние результаты оценки прерывистой гормонотерапии, хотя предшествующие данные свидетельствуют о

сходной эффективности такого подхода и постоянной гормональной абляции. Больные с рефрактерной к кастрации болезнью должны продолжать лечение с помощью андрогенной супрессии [I,A].

- Многочисленные исследования посвящены оценке эффективности максимальной андрогенной блокады, состоящей из антиандрогенов, добавляемых к аналогам LHRH (или орхэктомии). В мета-анализе 27 исследований сообщается о 5-летней выживаемости, равной 25,4% при максимальной андрогенной блокаде и 23,6% при андрогенной депривации в самостоятельном виде ($p=0,11$). Вместе с тем, анализ исследований с использованием комбинаций нестероидных антиандрогенов с андрогенной депривацией свидетельствует о некотором преимуществе такого подхода (27,6% vs 24,7%; $p=0,05$). Более выраженные различия зафиксированы в ранних исследованиях, когда поставки препаратов LHRH были менее надежными; в более поздних исследованиях сравнение орхэктомии и орхэктомии в сочетании с флутамидом не показало преимуществ максимальной андрогенной блокады при более низком качестве жизни в этой группе. С учетом отсутствия выраженных преимуществ в выживаемости, стоимости и токсичности антиандрогенов, стандартом первой линии гормонотерапии рака простаты должна быть андрогенная депривация.
- Больные с рефрактерной к кастрации болезнью должны получать вторую линию (антиандрогены), третью линию (кортикостероиды) и возможно четвертую линию (эстрогены или кетоконазол) гормонотерапии [II,C].
- Антиандроген флутамид был изучен при резистентной к кастрации болезни и позволил достичь объективных эффектов примерно у 15% больных без улучшения показателей выживаемости.
- Низкие дозы кортикостероидов снижают функцию надпочечников, включая продукцию андрогенов, а также преднизона или дексаметазона и могут использоваться при резистентном к кастрации раке простаты с предполагаемой частотой достижения эффектов примерно в 1/3 случаев.
- Эстрогены эффективны также примерно в 20-40% случаев рака простаты, прогрессирующего на фоне гормональной депривации, правда, могут обуславливать побочные эффекты в виде раздражения желудочно-кишечного тракта, задержки жидкости и венозных тромбозов, что встречается не часто.
- Больные, у которых добавление антиандрогенов оказалось эффективным, в дальнейшем могут получить пользу от отмены этих препаратов.
- При рефрактерной к кастрации болезни с наличием симптомов может быть рассмотрено назначение доцетаксела 1 раз в 3 нед.
- В ряде случаев эффект при проведении химиотерапии может сопровождаться первоначальным подъемом уровня ПСА. Использование наилучшего значения ПСА в качестве суррогатного маркера оценки выживаемости является спорным.
- Митоксантрон может рассматриваться при противопоказаниях к назначению доцетаксела, однако уступает последнему в способности контролировать симптомы и не увеличивает выживаемость [I,B].
- В большом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы (TAX327) сравнивались два различных режима доцетаксела и комбинация митоксантрона и преднизолона. В общей сложности 1006 больных были рандомизированы в группы: 1) доцетаксел 30 мг/м² еженедельно 5 введений каждые 6 недель; 2) доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед. и 3) митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед. Пациенты всех трех групп получали преднизон. Медиана продолжительности жизни составила 19,2 мес. в группе 3-недельного доцетаксела, 17,8 мес. — в группе еженедельного доцетаксела и 16,3 мес. — в группе митоксантрона. Менее 1/4 больных, получавших лечение доцетакселом, отметили существенное улучшение качества жизни. Примерно у половины больных,

получавших доцетаксел, отмечено снижение уровня ПСА на 50%. Побочные эффекты доцетаксела включали нейтропению III-IV степени у 32% больных, получавших доцетаксел каждые 3 нед., и только у 1,5% больных, получавших этот препарат еженедельно. Среди других побочных эффектов встречались слабость, алоpecia, диарея, нейропатия, периферические отеки, снижение половой функции. Был сделан вывод о преимуществе трехнедельного режима введения доцетаксела с точки зрения паллиативного эффекта и продолжительности жизни. Комбинация доцетаксела с эстрамустином также является эффективным режимом, но более токсична.

- Паллиативная дистанционная лучевая терапия должна быть назначена больным с рефрактерной к кастрации болезнью при метастазах в кости с болевым синдромом. Фракционирование 1x8 Гр эквивалентно по анальгетическому эффекту мультифракционным схемам [I,A].
- Проспективное рандомизированное исследование с участием 288 пациентов с болевым синдромом показало отсутствие преимуществ как в отношении скорости достижения, так и продолжительности анальгетического эффекта при облучении в дозе 30 Гр за 10 фракций по сравнению с однократной фракцией 8 Гр. Этот факт нашел подтверждение в ряде исследований и обзоров.
- Введение радиоактивных изотопов (стронций-89, самарий-153) может рассматриваться у больных с рефрактерной к кастрации болезнью при наличии метастазов в костях с болевым синдромом [I,B].
- Монотерапия стронцием-89 более эффективна по сравнению с плацебо в отношении уменьшения болевого синдрома, связанного с метастазами в костях, у больных с рефрактерной к кастрации болезнью. В Канадском исследовании были проанализированы результаты лечения 126 мужчин, получавших с паллиативной целью дистанционную лучевую терапию по поводу метастазов в костях. Было показано, что стронций обеспечивает увеличение времени до возобновления болевого синдрома. Самарий-153 также изучался в клинических исследованиях с участием больных раком простаты.
- Внутривенное введение бисфосфонатов должно быть рассмотрено при болях в костях и неэффективности паллиативной лучевой терапии и стандартных обезболивающих средств [I,B].
- Saad с соавторами сообщили о результатах рандомизированного исследования с тремя группами сравнения у больных с рефрактерным к кастрации метастатическим раком простаты, которые получали 1) золедроновую кислоту 4 мг в/в каждые 3 нед.; 2) золедроновую кислоту 8 мг в/в каждые 3 нед. и 3) плацебо. Все больные продолжали гормональную депривацию или другие виды противоопухолевого лечения по показаниям. В каждую группу было включено более 200 пациентов. Основным оценивавшимся показателем было связанное с костной системой событие (СКСС), например патологический перелом, компрессия спинного мозга, потребность в хирургическом или лучевом лечении костных метастазов, а также необходимость в смене специфической терапии. Высокие дозы золедроната вызывали нарушение функции почек, и больным, которые были рандомизированы в группу золедроновой кислоты в дозе 8 мг, требовалось уменьшение дозы препарата до 4 мг. При сроке наблюдения 15 мес. меньшее количество СКСС было зафиксировано в группе золедроната 4 мг по сравнению с плацебо (33% vs 44%; $p = 0,02$). В то же время различия между группами золедроната 8 мг и плацебо были статистически не значимыми. Не обнаружено различий между сравниваемыми группами и по таким показателям как время до прогрессирования, общее состояние и качество жизни. При использовании золедроновой кислоты у этой категории больных следует взвешивать ожидаемую пользу и возможный риск побочных эффектов, к которым в случае бисфосфонатов относятся анемия, лихорадка, отеки, слабость, миалгии и остеонекрозы челюсти.

- При метастатическом поражении позвоночника с болевым синдромом у больных с рефрактерным к кастрации РПЖ должна выполняться МРТ для исключения субклинической компрессии спинного мозга [III, V].
- Компрессия спинного мозга существенно ухудшает прогноз, и раннее распознавание этого осложнения является залогом успешного лечения. Ретроспективный анализ результатов лечения больных метастатическим раком простаты с отсутствием симптомов компрессии спинного мозга показал, что у 16% больных с помощью МРТ удалось диагностировать это осложнение, при этом радиологические признаки компрессии спинного мозга в дальнейшем возникли у 11% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–1328.
2. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–534.
3. D'Amico AV, Whittington R, Schultz D et al. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 158: 1422–1426.
4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer* 2008; 113: 3075–3099.
5. Suardi N, Capitanio U, Chun FK et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer. An analysis of pathologic features. *Cancer* 2008; 113: 2068–2072.
6. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 708–712.
7. O'Sullivan J, Norman AR, Cook GJ et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int* 2003; 92: 685–689.
8. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 459–460.
9. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358: 1250–1261.
10. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009; 102: 1068–1073.
11. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: S48–S51.
12. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144–1154.
13. Steineck G, Helgesen F, Adolffson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347: 790–796.
14. Johansson E, Bill-Axelson A, Holmberg L et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55: 422–430.
15. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308.
16. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 841–845.
17. Pilepich MV, Winter K, John MJ et al. Phase III radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjunct to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–1252.
18. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827.
19. Roach M 3rd, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585–591.
20. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–3978.

21. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–2527.
22. McLeod DG, Iversen P, See WA et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247–254.
23. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003; 61: 145–151.
24. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1653–1659.
25. Bolla M, van Poppel H, Collette L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578.
26. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–962.
27. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–2930.
28. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 18(299): 2760–2769.
29. Doneux A, Parker CC, Norman A et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 172–173.
30. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269–1277.
31. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
32. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036–1042.
33. McLeod DG, Benson RC Jr, Eisenberg MA et al. The use of flutamide in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 3870–3873.
34. Fossa SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase II study of the European organisation for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62–71.
35. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590–597.
36. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA et al. Efficacy of low dose dexamethasone in castration refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 440–443.
37. Smith DC, Redman BG, Glaherty LE et al. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 257–260.
38. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566–1572.
39. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
40. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–245.
41. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
42. Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247–255.
43. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423–1436.
44. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33–40.
45. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE et al. 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: 805–813.
46. Serafini AN, Houston SJ, Resche I et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574–1581.
47. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.

48. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al. Combined analysis of two multicentre, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277–4284.
49. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiatives Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2003; 23: 2028–2037.
50. Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y et al. Detection of occult spinal cord compression with magnetic resonance imaging of the spine. *Clin Oncol* 2007; 19: 528–531.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: г.м.н. М. Б. Стенина