



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак предстательной железы

МКБ 10: **C61**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российское общество урологов**
- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество онкоурологов**
- **Российское общество клинической онкологии**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __

_____ 201_ г.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
2. Диагностика	11
3. Лечение.....	22
4. Реабилитация	54
5. Профилактика	54
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	54
Критерии оценки качества медицинской помощи	55
Список литературы.....	56
Приложение А1. Состав рабочей группы	68
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	68
Приложение А3. Связанные документы	69
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	70
Приложение В. Информация для пациентов	70
Приложение Г.	71

Ключевые слова

- рак предстательной железы
- простатоспецифический антиген
- радикальная простатэктомия
- скрининг

Список сокращений

ААТ – антиандрогенная терапия

АР – андрогеновые рецепторы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГТ – гормональная терапия

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

КР РПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

КТ – компьютерная томография

ЛГРГ – лютеинизирующий гормон релизинг-гормона

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

мг – миллиграммы

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

мМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

нг/мл – наногаммы на миллилитры

ОЗМ – острая задержка мочеиспускания

оПСА – общий простатспецифический антиген

ПЖ – предстательная железа

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простатоспецифический антиген

РАРП – роботассистированная радикальная простатэктомия

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

свПСА – свободный простатспецифический антиген

СГ – стадия по Глиссону

СОД – суммарная очаговая доза

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция предстательной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХП – хронический простатит

ХТ – химиотерапия

ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки

ASTRO – Американское общество радиологической онкологии

Guidelines EAU – клиническое руководство Европейской ассоциации урологов

HIFU – High Intensity Focused Ultrasound (Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук)

IGRT – Image Guided Radiation Therapy (Лучевая терапия, ориентированная на положение простаты в режиме реального времени)

IMRT – Intensive Modulated Radiation Therapy (Лучевая терапия с модуляцией интенсивности)

IPSS – International Prostate Symptom Score (Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты)

PCPT – Prostate Cancer Prevention Trial (Исследование по профилактике рака простаты)

PHI – Prostate Health Index (Индекс здоровья простаты)

PCA3 – Prostate Cancer gene 3

Термины и определения

Простатоспецифический антиген(ПСА) – белок-онкомаркер, который указывает на возможное наличие злокачественного поражения предстательной железы.

Трансуретральная резекция предстательной железы(ТУР) – эндоскопическая операция, подразумевающая удаление ткани предстательной железы посредством инструмента, проведенного через мочеиспускательный канал.

International Prostate Symptom Score (IPSS) Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты) – вопросник для определения выраженности расстройств мочеиспускания.

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия) – имплантация радиоактивных зерен в ткань предстательной железы.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование предстательной железы.

1.2 Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания остаются малоизученными.

1.3 Эпидемиология

РПЖ является одним из наиболее распространённых злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации.

Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологических заболеваний. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 гг. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108% и на 102% — для чернокожих американцев.

В России заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. Так, в 2016 г. впервые выявлено 38 371 новый случай РПЖ и стандартизованный показатель составил 38,95 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2006 по 2016 гг. 87,11% при среднем темпе прироста за 2016 г. 5,89%.

Вызывают тревогу и показатели смертности. В 2016 г. в России от РПЖ умерли 12 523 человека, что на 1,72% больше, чем в 2005 г. За 10 лет (с 2006 по 2016 гг.) прирост показателя смертности составил 18,97%. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остаётся высокой. По данным на 2016 г., РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 17,4% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 25,1% больных, I–II стадии — у 56%. Стадия заболевания не была установлена у 1,5% больных [40, 74, 90, 94].

Распространённость РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Как мы уже писали, наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая — у китайцев, проживающих в Китае [107].

Помимо расовых особенностей факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Вероятность развития опухоли предстательной железы у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, вдвое выше, чем в популяции; если болели двое родственников или более, риск заболевания РПЖ возрастает в 5–11 раз [41, 108]. Показатель заболеваемости белых американцев в возрасте до 65 лет составляет 44 на 100 тыс., а в возрасте 65–74 лет — 900 на 100 тыс. [107]. Риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [29].

1.4 Кодирование по МКБ 10

С61 – Злокачественное новообразование предстательной железы.

1.5 Классификация МКБ-О

8148/2 Простатическая интраэпителиальная неоплазия III степени злокачественности

8140/3 Аденокарцинома

8141/3 Скirrosная аденокарцинома

8550/3 Ацинарная аденокарцинома

Ацинарный рак

8201/3 Криброзный рак

1.6 Классификация TNM

T — первичная опухоль

- Tx — недостаточно данных для определения первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- T1 — клинически неопределяемая опухоль (не пальпируется и не визуализируется):
 - T1a — опухоль случайно выявлена при операции (объём опухолевой ткани не более 5% резецированной ткани предстательной железы);
 - T1b — опухоль случайно выявлена при операции (объём опухолевой ткани более 5% резецированной ткани предстательной железы);
 - T1c — опухоль выявлена при игольчатой биопсии (выполненной в связи с повышением уровня ПСА).
- T2 — опухоль локализуется в предстательной железе [11]:

- T2a — опухоль локализуется в одной доле и занимает <50% поражённой доли;
- T2b — опухоль локализуется в одной доле и занимает >50% поражённой доли;
- T2c — опухоль располагается в обеих долях.
- T3 — опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы [2]:
 - T3a — опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон);
 - T3b — опухоль прорастает в семенные пузырьки.
- T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани, кроме семенных пузырьков (шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или переднюю брюшную стенку).

N — регионарные лимфатические узлы [3]

- Nx — недостаточно данных для определения статуса лимфатических узлов.
- N0 — нет метастазов в регионарные лимфатические узлы.
- N1 — метастазы в регионарные лимфатические узлы.

M — отдалённые метастазы [4]

- Mx — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 — нет отдалённых метастазов.
- M1 — отдалённые метастазы:
 - M1a — метастазы в лимфатические узлы, не относящиеся к регионарным;
 - M1b — метастазы в кости;
 - M1c — метастазы в другие органы.

pT — патоморфологическая оценка первичной опухоли

- pT2 — опухоль ограничена капсулой предстательной железы:
 - pT2a — опухоль локализована в одной доле;
 - pT2b — опухоль локализована в обеих долях.
- pT3 — экстракапсулярное распространение опухоли:
 - pT3a — экстракапсулярная инвазия в клетчатку;
 - pT3b — инвазия семенных пузырьков.
- pT4 — прорастание в мочевой пузырь, прямую кишку или мышцы.

Примечание. [1] Опухоль, выявленную в одной или обеих долях при биопсии, но не пальпируемую и не визуализируемую, классифицируют как T1c. [2] Инвазия опухоли в верхушку или в капсулу (но не за пределы капсулы) предстательной железы классифицируют как T2, но не как T3. [3] Регионарные лимфатические узлы — лимфатические узлы полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на определение символа N. [4] При

выявлении более одной локализации метастазов используют более распространённый символ.

Степень дифференцировки (по классификации ВОЗ)

GX — дифференцировка не может быть определена;

G1 — высокодифференцированный рак;

G2 — умеренно дифференцированный рак;

G3 — низкодифференцированный рак;

G4 — недифференцированный рак.

Группировка РПЖ по стадиям представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Группировка рака предстательной железы по стадиям

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2–3
	T1b	N0	M0	Любая G
	T1c	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
III	T3	N0	M0	Любая G
IV	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

Морфологическая классификация РПЖ

- Аденокарцинома:
 - мелкоацинарная;
 - крупноацинарная;
 - криброзная;
 - папиллярная;
 - солидно-трабекулярная;
 - эндометриоидная;

- железисто-кистозная;
- слизистая.
- Переходно-клеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.

Морфологическая классификация по шкале Глисона

Для оценки степени дифференцировки РПЖ наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Глисоном (*Gleason*). По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл — наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространённую гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов). Классификация Глисона имеет особое прогностическое значение для предсказания патоморфологической стадии процесса и оценки результатов лечения РПЖ.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Как правило, на ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как чаще всего поражаются периферические отделы простаты. При новообразовании простаты появляются симптомы, которые можно разделить на три группы:

- *симптомы инфравезикальной обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, стрессовое недержание мочи;*
- *симптомы, связанные с местным прогрессированием опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боль в надлобковой области и промежности;*
- *симптомы, связанные с отдалёнными метастазами: боль в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отёк нижних конечностей (лимфостаз), паралич (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.*

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется проведение пальцевого ректального исследования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: Позволяет выявить РПЖ в периферических отделах при объёме узлов не менее 0,2 мл. Проведение этого обследования для скрининга у бессимптомных мужчин

приводит к выявлению РПЖ только в 0,1–4% случаев [19, 80]. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) влечёт клинически значимое повышение уровня ПСА [23].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется определение простатспецифического антигена (ПСА) в крови.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: ПСА — калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками предстательной железы. Это не опухолеспецифический, а органоспецифический маркёр, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хроническом простатите.

Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ), биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция, аденомэктомия) также приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Средним нормальным уровнем ПСА считают 2,5 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркёра: в возрасте 40–49 лет — 0–2,5 нг/мл, 50–59 лет — 0–3,5 нг/мл, 60–69 лет — 0–4,5 нг/мл, 70–79 лет — 0–6,5 нг/мл [71]. Терапия финастеридом ДГПЖ приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл [31].

При показателе ПСА 2,5–10,0 нг/мл у большинства пациентов (75%) диагностируют ДГПЖ, при уровне ПСА выше 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ [15]. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ [64].

В 2006 г. на основании результатов крупного исследования, включавшего 9459 мужчин, продемонстрировано, что дискриминационный уровень ПСА 4 нг/мл не является адекватным, и введены его возрастные нормы (табл. 2, 3) [111]. Также показано, что снижение дискриминационного уровня ПСА приводит к ненужным биопсиям и увеличению диагностики клинически незначимого рака. Таким образом, у мужчин старше 60 лет общепризнанный дискриминационный уровень ПСА 2,5 нг/мл.

В таблице 3 приведено среднее нормальное значение тогда, как пороговым значением для принятия решения о выполнении биопсии является 2,5.

Таблица 2 – Частота выявления РПЖ при биопсии в зависимости от уровня ПСА (результаты исследования PCPT (ProstateCancerPreventionTrial))

Уровень ПСА, нг/мл	Вероятность выявления РПЖ при биопсии,
--------------------	--

	%
До 0,5	6,6
0,6–1,0	10,1
1,1–2,0	17,0
2,1–3,0	23,9
3,1–4,0	26,9

Таблица 3 – Средние значения ПСА на основании результатов исследования РСРТ

Возрастная группа, лет	Среднее значение ПСА, нг/мл
40–49	0,7
50–59	0,9
60–70	1,4

- Рекомендуется для повышения специфичности маркёрной диагностики при выявлении раннего РПЖ следующие модификации определения ПСА:
 - плотность — отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ. Для РПЖ более характерна плотность >0,15 [6].
 - плотность переходных зон — отношение уровня ПСА к объёму переходных зон предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ. Для РПЖ характерна плотность переходных зон >0,35 [132].
 - молекулярные формы (фракции) — отношение уровня свободного простатспецифического антигена (свПСА) к уровню общего простатспецифического антигена (оПСА). Для РПЖ более характерно отношение <0,1 [14, 17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- скорость прироста ПСА — увеличение уровня ПСА в течение определённого времени. При увеличении концентрации ПСА более чем на 0,35 нг/мл в год возрастает вероятность РПЖ [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Модификации, повышающие специфичность ПСА-диагностики раннего РПЖ, применяют не только для первичной диагностики, но и для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы у мужчин с отсутствием данных о РПЖ при первичной биопсии [14].

- Помимо основного теста для ранней диагностики РПЖ, определение уровня ПСА рекомендовано также для стадирования опухолевого процесса и мониторинга больных после проведённого местного лечения или в процессе системного лечения [56, 75, 106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендовано определение маркера РСА3 (*ProstateCancerGen 3*) для решения вопроса о повторной биопсии после отрицательного результата первоначально проведённого исследования [139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *РСА3 является одним из наиболее изученных новых биомаркёров, определяемых в моче, полученной после 3-кратного массажа предстательной железы во время ПРИ. В настоящее время доступны дорогостоящие коммерческие тест-системы для определения в моче РСА3. Показатель РСА3 превосходит оПСА и процент свПСА при выявлении РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА.*

Уровень РСА3 отражает небольшие, но значимые увеличения частоты положительного результата биопсии. Показатель РСА3 может применяться вместе с ПСА и другими клиническими факторами риска в номограммах или других системах стратификации риска для принятия решения о проведении первичной или повторной биопсии. Уровень РСА3 нарастает с увеличением объёма РПЖ. Существуют противоречивые данные о том, что РСА3 является независимым предиктором суммы Глисона.

Применение РСА3 в качестве средства мониторинга при активном наблюдении не подтверждено. Экономическая эффективность данной методики требует дополнительной оценки.

Применение индекса здоровья простаты (показателя РНІ — от англ. Prostatehealthindex), основанного на определении фракции свПСА (-2проПСА)

- Рекомендовано определение индекса РНІ у больных с отрицательным «нормальным» ПРИ которое означает наличие тугоэластичной гомогенной ткани простаты при пальпации при отсутствии болевой реакции, и при отсутствии очагов уплотнения и/или иных изменений консистенции) и значением ПСА от 2 до 10 нг/мл при принятии решения о выполнении первичной, а также повторной биопсии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Определение индекса РНІ успешно используют в клинической практике для оптимизации клинической чувствительности и специфичности при определении вероятности наличия РПЖ в диапазоне общего простатспецифического антигена (оПСА) от 2 до 10 нг/мл и отрицательном («нормальном») результате ПРИ. Индекс РНІ — расчётный показатель, формула которого объединяет значения трёх сывороточных тестов: оПСА, свПСА и -2проПСА. -2проПСА является изоформой свПСА и концентрируется в ткани периферической зоны предстательной железы.*

В ходе мультицентрового проспективного исследования было показано, что использование РНІ позволяет избежать до 20% так называемых «необязательных» биопсий. Показана корреляция величины РНІ со степенью злокачественности (агрессивности) РПЖ по шкале Глисона.

Включение в формулу индекса РНІ значений трёх маркёров определяет необходимость точного следования требованиям преаналитического этапа исследования для каждого из них. Образцы крови пациентов необходимо центрифугировать, сыворотку отделить от сгустка и исследовать или заморозить не позднее, чем через 3 ч после отбора крови у пациента. В противном случае в сыворотке крови происходят возрастание концентрации -2проПСА и понижение концентрации свПСА, что приведет к получению ложно завышенного значения индекса РНІ.

В ходе многоцентрового проспективно-ретроспективного исследования были определены клиническая чувствительность и специфичность РНІ с разными пороговыми значениями (табл. 4).

Таблица 4 – Клиническая чувствительность и специфичность выявления рака предстательной железы для различных пороговых значений индекса здоровья простаты (РНІ) у мужчин с отрицательными результатами пальцевого ректального обследования [5]

Клиническая чувствительность, %	Калибровка Hybritech		Калибровка ВОЗ	
	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность, %	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность, %
99	17,78	8,7	19,96	8,4
98	18,44	10,5	20,57	9,8
95	21,13	18,2	23,45	16,1
90	23,82	30,4	26,93	28,3
88	25,00	33,6	28,09	31,8
85	26,34	38,8	29,98	40,2
80	27,58	45,1	31,57	45,1
75	29,25	49,3	33,34	50,7
70	30,44	54,2	35,01	55,6
65	31,69	58,0	36,90	59,8
60	33,98	66,1	38,79	66,1
55	36,22	72,7	40,63	71,3
50	37,63	75,2	42,76	76,6
45	39,34	80,1	45,03	80,8
40	42,14	84,6	46,97	82,5
35	45,11	88,1	50,94	88,1

Примечание. [5] При определении оПСА и свПСА использовались калибраторы Hybritech и ВОЗ.

Также показана корреляция индекса РНІ с вероятностью наличия РПЖ: чем выше значение РНІ, тем выше риск наличия РПЖ (табл. 5).

Таблица 5 – Вероятность (оценка риска) наличия рака предстательной железы в зависимости от значения индекса здоровья простаты (РНІ) у пациентов с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл и от 1,6 до 7,8 нг/мл [6]

Калибровка Hybritech			Калибровка ВОЗ		
Диапазон значений РНІ	Вероятность рака, %	95% ДИ	Диапазон значений РНІ	Вероятность рака, %	95% ДИ
0–21	8,4	1,9–16,1	0–23	8,7	2,0–17,0
21–40	21,0	17,3–24,6	23–45	20,6	17,1–24,1
40+	44,0	36,0–52,9	45+	43,8	35,8–52,2

Примечание. ДИ – доверительный интервал. [6] При определении ПСА и свПСА использовали калибровку Hybritech и ВОЗ.

Индекс РНІ в сочетании с другими показателями целесообразно использовать также в номограммах и калькуляторах риска наличия РПЖ.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано выполнение трансректального ультразвукового исследования.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Эхографическая картина РПЖ неоднородна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ описывает гипоэхогенные очаговые зоны в периферических отделах предстательной железы [61]. С увеличением размеров опухолевых очагов они могут содержать как гипо-, так и гиперэхогенные участки. 37,6% опухолей предстательной железы, диагностированных при биопсии, представлены изоэхогенными участками при ТРУЗИ [33].

ТРУЗИ проводят для решения двух важных задач:

- выявление патологических участков в предстательной железе, подозрительных на РПЖ;
- повышение точности трансректальной биопсии предстательной железы.
- Не рекомендовано применение соноэластографии, УЗИ с контрастным усилением, гистосканинга в рутинной практике.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: В настоящее время изучается целесообразность применения вышеуказанных новейших методов ультразвуковой диагностики. Рутинное применение данных методов сегодня не рекомендовано в связи с недостаточностью доказательной базы [78].

- Рекомендовано выполнение мультипараметрическое МРТ (мМРТ).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Проведенные исследования указали на наличие хорошей чувствительности данного метода для диагностики рака простаты с наличием суммы баллов по шкале Глисона 7 и более [140]. Имеются данные о способности мМРТ диагностировать опухоли передних отделов простаты недоступных при выполнении стандартной биопсии [144, 145].*

- Рекомендовано выполнение биопсии предстательной железы для диагностики РПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: *Стандартная методика выполнения биопсии предстательной железы — трансректальная мультифокальная биопсия под контролем трансректального УЗИ [49].*

- При наличии указаний на вероятность РПЖ по результатам одного из трёх методов базисной диагностики (ПРИ, определение концентрации ПСА в сыворотке крови и ТРУЗИ) рекомендовано выполнение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы [66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Для выполнения трансректального УЗИ чаще всего применяют ректальный датчик с частотой 5,0–8,5 МГц. Стандартная биопсийная игла имеет диаметр 18 G и позволяет забирать столбик ткани длиной 15–20 мм. Стандартная техника биопсии подразумевает забор материала билатерально от апекса к основанию железы. Выполнение секстантной биопсии не является более приемлемой. При объеме предстательной железы 30-40 мл возможно выполнение забора материала из 8 и более участков. Во всех остальных случаях необходимо выполнять 12-точечную биопсию.*

Подготовка больного к биопсии:

- Рекомендована очистительная клизма [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендовано назначение антибиотиков (ципрофлоксацин** 500 мг в течение 3 дней) [5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендовано применение местных анестетиков (введение лидокаина** в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином) [1, 51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- Выполнение повторной биопсии рекомендовано при отрицательных результатах первичной биопсии и сохраняющихся показаниях к проведению исследования.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Повторная биопсия выявляет РПЖ у 20% мужчин при отсутствии опухоли в первичном гистологическом исследовании [57].

Показания к повторной биопсии:

- изменения при пальцевом ректальном исследовании (риск наличия рака 5–30%);
- наличие атипичной ацинарной пролиферации (т.е. атипичные железы подозрительные в отношении рака простаты – риск наличия рака 40%);
- сохраняющийся повышенный уровень или повышение уровня ПСА;
- простатическая интерстициальная неоплазия высокой степени (при наличии множественной (три и более фрагмента) тяжёлой неоплазии в биоптатах вероятность выявления инвазивного РПЖ при повторной биопсии 50–100%) [43, 133].

Наличие простатической интерстициальной неоплазии высокой степени в одном или двух биоптатах не является более показанием к повторной биопсии.

- Рекомендовано выполнение сатурационной биопсии предстательной железы [139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Частота РПЖ, выявленного при повторной сатурационной биопсии (>20 столбиков), варьирует от 30 до 43% и зависит от количества полученных при биопсии столбиков ткани предстательной железы.

В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет диагностировать РПЖ дополнительно в 38% случаев. Следует отметить, что у 10% больных после этого исследования развивается ОЗМ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Не рекомендовано выполнение рутинной биопсии семенных пузырьков. Рекомендовано – в случаях подозрения на наличие инвазии в семенные пузырьки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Показания к выполнению биопсии семенных пузырьков определены в настоящее время не четко. Решение о выполнении следует принимать индивидуально, принимая во внимание, что вероятность инвазии опухоли в семенные пузырьки при значении ПСА более 15 нг/мл составляет 20–25%. Биопсия семенных пузырьков является полезной лишь при наличии влияния на выбор тактики лечения (выбор между лучевой терапией и радикальным оперативным лечением).

- Трансуретральная резекция простаты не рекомендована для диагностики рака простаты.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Определение распространённости опухолевого процесса (стадирование)

Для оценки распространённости первичной опухоли (локализованный или экстракапсулярный процесс) применяют пальцевое ректальное исследование (положительная корреляция со стадией процесса менее, чем в 50% случаев), методы лучевой диагностики и прогностические факторы.

Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии опухоли предстательной железы

- Не рекомендовано выполнение трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ для определения распространённости первичной опухоли [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Точность дифференциальной диагностики стадии T2 и T3, по данным только трансректального УЗИ, довольно низкая. До 60% экстракапсулярных опухолей не диагностируют до операции [34].*

- Рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *МРТ более чувствительный метод диагностики экстрапростатической инвазии опухоли, а применение динамической магнитно-резонансной простатовезикулографии с контрастным усилением и эндоректальной магнитной катушкой повышает точность стадирования еще на 16% [98].*

- Не рекомендовано выполнение компьютерной томографии (КТ) предстательной железы для стадирования процесса.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *КТ предстательной железы менее информативна, чем МРТ, для дифференциальной диагностики локализованного и экстрапростатического процесса, но КТ чаще назначают для планирования дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [86].*

Основные прогностические факторы, определяющие стадию опухолевого процесса:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона;
- клиническая стадия по данным пальцевого ректального обследования и лучевых методов диагностики.

На основе комбинации данных прогностических факторов разработаны таблицы и номограммы, с высокой точностью предсказывающие вероятность патоморфологической стадии опухоли. Наибольшую популярность получили таблицы Партина (Partin) и номограммы Катмана (Kattan) [75, 77].

Кроме основных, используют дополнительные факторы прогноза:

- перинеуральную инвазию опухоли;
 - число позитивных биоптатов;
 - процент рака в биопсийных столбиках;
 - длину рака в биопсийных столбиках.
- Для определения состояния внутритазовых лимфатических узлов рекомендовано выполнение КТ или МРТ малого таза, но чувствительность этих методов низкая и составляет 0–70% [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется выполнение пункционной биопсии лимфатических узлов под контролем КТ или УЗИ для повышения точности проведения биопсии» [127].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется для выявления метастазов в регионарные лимфатические узлы выполнять двустороннюю тазовую лимфаденэктомию (золотой стандарт) из надлобкового (открытого) или лапароскопического доступов [63].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендовано проводить лимфаденэктомию в тех случаях, когда планируется местное лечение РПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Не рекомендовано выполнять тазовую лимфаденэктомию у больных с уровнем ПСА <10 нг/мл, клинической стадией T1a–T2a и суммой баллов по шкале Глисона <7 так как вероятность метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 3% [32].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Определение стадии (T) локализованного РПЖ может быть основано на результатах МРТ. Дополнительную информацию получают по количеству и локализации положительных биоптатов, степени злокачественности опухоли и уровню ПСА в сыворотке крови.

- Состояние лимфатических узлов (ЛУ) (стадия N) рекомендовано оценивать при планировании радикального лечения. У пациентов со стадией T2 или меньше, уровнем ПСА <20 нг/мл и суммой Глисона <6 вероятность наличия метастазов в

ЛУ не превышает 10%, поэтому им не рекомендовано проводить стадирование поражения ЛУ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Для выявления метастазов в костях (стадия М) рекомендуется проведение остеосцинтиграфии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: *Исследование можно не проводить пациентам без клинических проявлений со стороны костной системы с уровнем ПСА < 10 нг/мл.*

- В сомнительных случаях рекомендовано проводить ПЭТ/КТ с 11С-холином, 18F-фторидом или МРТ всего тела.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

2.5 Методы диагностики отдалённых метастазов

- Для диагностики отдалённых метастазов рекомендуются следующие методы:
 - сцинтиграфия скелета,
 - УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости,
 - рентгенография, КТ органов грудной клетки.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется определять уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Косвенный признак метастатического поражения скелета — повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которое выявляют у 70% больных с генерализацией процесса [126].*

- Не рекомендовано выполнять сцинтиграфию костей у больных с суммой по шкале Глисона <10, отсутствием клинической симптоматики поражения скелета и высоко или умеренно дифференцированными опухолями [70, 72].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендовано выставление диагноза РПЖ на основании патоморфологического исследования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

3. Лечение

3.1 Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)

- Пациентам с выраженной интеркуррентной патологией рекомендована тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) предполагает отказ от немедленного лечения больного при выявлении РПЖ с динамическим наблюдением и проведением терапии при признаках прогрессирования болезни. Такой тактический вариант позволяет избежать осложнений и побочных реакций радикальных методов лечения.

Показания к проведению тщательного наблюдения:

- локализованный РПЖ (T1a–T2cN0M0);
- ожидаемая продолжительность жизни больного менее 10 лет (при TaG1–G2 менее 15 лет);
- высокодифференцированная опухоль;
- тяжёлые сопутствующие заболевания.

При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость больных с высокой умеренно дифференцированными опухолями составляет 87%, а больных с низкодифференцированными опухолями — 34% [20].

Риск смерти от РПЖ при проведении тщательного наблюдения в различных возрастных группах при дифференцировке опухоли 2–4 балла по шкале Глисона составляет 4–7%, 5 баллов — 6–11%, 6 баллов — 18–30%, 7 баллов — 42–70%, 8–10 баллов — 67–80% (уровень убедительности рекомендаций С) (уровень достоверности доказательств – 3)) [2].

- При появлении признаков прогрессирования процесса или по желанию больного рекомендовано гормональное лечение.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Пациента следует информировать, что немедленное начало гормонотерапии РПЖ приводит к более продолжительной опухолеспецифической выживаемости, чем при отсроченном начале лечения [65].

При предположительно локализованном РПЖ (Nx–N0,M0)

- Стадия T1a: умеренно дифференцированные опухоли. Молодым пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет рекомендуется проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии ПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

Комментарии: С целью выявления признаков прогрессии заболевания. Периодичность выполнения повторных исследований в настоящее время не определена, однако не должна быть менее 3 месяцев и более 12 месяцев.

- Стадия T1b–T2b: высоко и умеренно дифференцированные опухоли. Для пациентов без клинических проявлений с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет рекомендуется проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии ПЖ

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а)

Комментарии: С целью выявления признаков прогрессии заболевания. Периодичность выполнения повторных исследований в настоящее время не определена, однако не должна быть менее 3 месяцев и более 12 месяцев.

3.2 Активное наблюдение

Термин «активное наблюдение» известен как «активный мониторинг», отражает консервативное лечение РПЖ. Термин принят в прошлом десятилетии и означает то, что нет необходимости в немедленном назначении лечения пациенту. За пациентом тщательно наблюдают и проводят лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых такими параметрами, как короткое время удвоения уровня ПСА и ухудшение патоморфологических результатов при повторной биопсии. Тактика лечения при этом направлена на полное излечение пациента.

Активное наблюдение было предложено с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ группы очень низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике. Проведён ряд дополнительных исследований активного наблюдения при клинически локализованном РПЖ (табл. 6 и 7). Исследованиями подтверждено, что у отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ группы очень низкого риска наблюдаются очень медленное прогрессирование и низкая смертность от рака, и только ограниченному числу пациентов требуется отсроченное радикальное лечение.

Таблица 6 – Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным раком предстательной железы: критерии включения [139]

Автор	Число пациентов	Средний возраст	Критерии включения
Dall'Era	321	64	СГ<3+3, ПСАd <0,15 нг/мл, T1–T2a, <33% биоптатов +, <50% положительных столбиков
Van den	616	66	СГ <3+3, ПСА <10 нг/мл, ПСАd <0,2 нг/мл, T1C–T2, <

Berg			2 биоптатов +
Van As	326	67	СГ<3+4, ПСА<15 нг/мл, Т1–Т2а, N0Nx, M0MX <Т2а, <50% биоптатов +
Soloway	230	64	СГ <6, ПСА <10 нг/мл, Т1а–Т2, <2 биоптатов +, <20% столбиков +
Klotz	453	70	СГ <6, ПСА <10 нг/мл (до 1999: СГ<3+4, ПСА<15 нг/мл) <3 биоптатов +, <50% опухоли в каждом столбике
Tosoain	769	66	СГ <3+3, ПСАd <0,15 нг/мл, Т1, < 2 биоптатов +, <50% столбиков
Adamy	238	64	СГ <3+3, ПСА <10 нг/мл, Т1–Т2а, < 3 биоптатов +, <50% столбиков

Примечание. СГ - стадия по Глиссону; ПСА – простатоспецифический антиген.

Таблица 7 – Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ (основные результаты)

Автор	Средняя продолжительность наблюдения, мес.	Прогрессирование		РПЭ, %	Выживаемость, %		
		Биопсия, %	ПСА / ПСА ДТ	Кол-во пациентов	Общая	Раково специфическая	Без признаков прогрессии
Dall'Era	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg	52	-	13	18	91	100	68
Van As	22	13	18	2	98	100	73
Soloway	32	10	-	-	100	100	86
Klotz	82	9	14	3	78,6	97,2	70
Tosoain	32	14	-	9	98	100	54
Adamy	22	13	14	11	-	-	-

Примечание. РПЭ – радикальная позадилоная простатэктомия; ПСА – простатоспецифический антиген; ПСА ДТ – время удвоения значения ПСА.

Критерии для начала лечения после активного наблюдения определены менее чётко, однако для большинства групп рекомендованы использовать следующие:

- *время удвоения ПСА с пороговым значением от 2 до 4 лет. Этот критерий ставится под сомнение из-за слабой связи между временем удвоения ПСА и степенью прогрессии опухоли при повторной биопсии;*
- *повышение суммы Глисона >7 при систематическом проведении последующих биопсий, проведенных с интервалом 1–4 года;*

- *обеспокоенность пациентов зачастую определяет необходимость лечения. Это является важным фактором и может наблюдаться у 10% пациентов. Недостаточно данных по отношению к активному наблюдению.*
- *Рекомендуется активное наблюдение пациентам в соответствии со следующими критериями: стадия сT1–2a, ПСА <10 нг/мл, сумма Глисона <6 (биопсия как минимум из 10 точек), <2 положительных столбиков, <50% опухоли в биоптате.*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2a)

Отбор пациентов для активного наблюдения подтверждается результатами биопсии. Последующее наблюдение основано на проведении ПРИ, определении ПСА и повторных биопсиях. Оптимальные временные промежутки для последующего наблюдения до сих пор не определены (ежегодно или 1 раз в 2 года). Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Причиной назначения активного лечения может быть увеличение степени злокачественности опухоли при проведении повторных биопсий или желание пациентов.

ПСА-прогрессия остаётся спорным вопросом.

3.3 Хирургическое лечение

3.3.1 Радикальная простатэктомия

- *Хирургическое вмешательство в объеме радикальной простатэктомии — наиболее радикальный метод лечения, и большинством урологов рекомендуется как метод выбора при лечении локализованного РПЖ [118].*

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: *Оперативное лечение (радикальная простатэктомия) подразумевает удаление предстательной железы с семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала. Цель операции при локализованном и некоторых вариантах местнораспространённого РПЖ — полное излечение пациента. Реже радикальную простатэктомию выполняют с паллиативной целью при лечении местнораспространённого РПЖ. В этих случаях задача оперативного вмешательства — удаление основной массы опухоли для повышения эффективности консервативных методов лечения.*

Радикальное хирургическое лечение обычно выполняют у пациентов с РПЖ с локализованной формой заболевания и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

Варианты операционного доступа при выполнении радикальной простатэктомии:

- позадилоновый;
- промежностный;
- лапароскопический/роботический.

Показания к радикальной простатэктомии:

- опухоли T1aG1–G2 при ожидаемой продолжительности жизни более 15 лет;
- опухоли T1aG3;
- опухоли T1b–T2c;
- опухоли T3a;
- ограниченная экстракапсулярная инвазия;
- степень дифференцировки <8 баллов по шкале Глисона;
- уровень ПСА <20 нг/мл.

Противопоказания к радикальной простатэктомии:

- Нет улучшения выживаемости по сравнению с консервативным лечением:
 - ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет;
 - опухоли T1a при ожидаемой продолжительности жизни менее 15 лет;
 - опухоли T1a при степени дифференцировки <7 баллов по шкале Глисона.
- Низкая вероятность излечения:
 - опухоли T3a с обширной экстракапсулярной экстензией, дифференцировкой ≥ 8 баллов по Глисону или уровнем ПСА >20 нг/мл;
 - опухоли T3b;
 - любая T при N+.

Преимущества радикальной простатэктомии перед консервативными методами лечения [58]:

- полное удаление интракапсулярной опухоли;
- точное стадирование опухолевого процесса;
- излечение сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы, имеющей клинические проявления;
- лёгкий и удобный мониторинг в послеоперационном периоде (снижение уровня ПСА до 0);
- меньшее беспокойство больного в послеоперационном периоде.

Относительные недостатки радикальной простатэктомии [58]:

- большой объём оперативных вмешательств;
- послеоперационная смертность;
- возможные осложнения;
- операция может не являться необходимой у определённой категории больных.
- В качестве наиболее распространённого варианта операции рекомендуется радикальная позадилоновая простатэктомия (РПЭ). При этом варианте операционного доступа можно выполнять двустороннюю тазовую лимфаденэктомию [10, 124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: В некоторых исследованиях демонстрируется более высокая частота положительных хирургических краёв при выполнении промежностной простатэктомии по сравнению с позадилоном доступом [10, 124].

Преимущества промежностной простатэктомии [100]:

- меньшая интраоперационная кровопотеря;
- лучшая визуализация пузырно-уретрального анастомоза;
- меньшие сроки госпитализации, быстрая реабилитация больного.

Недостатки промежностной простатэктомии [100]:

- невозможность выполнения тазовой лимфаденэктомии;
- более частая травма прямой кишки;
- затруднения при выполнении нервосберегающей техники.
- Для оценки состояния тазовых лимфатических узлов перед промежностной радикальной простатэктомией рекомендовано выполнение лапароскопической тазовой лимфаденэктомии [100].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Не рекомендуется применение лапароскопического доступа при выполнении радикальной простатэктомии в качестве золотого стандарта оперативного лечения локализованной формы РПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: В последние годы широкое распространение получила лапароскопическая радикальная простатэктомия, которую можно выполнить чрезбрюшинным и внебрюшинным доступами. Онкологические и функциональные результаты лапароскопической простатэктомии не отличаются от таковых позадилоном и промежностной операций, в то же время применение лапароскопической техники приводит к снижению числа осложнений и более быстрой реабилитации больных после операции [45, 93]

Один из вариантов лапароскопической операции — робот-ассистированная радикальная простатэктомия [92]. В GuidelinesEAU (2015 г.) (клиническое руководство Европейской ассоциации урологов) отмечено, что робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) продолжает активно «вытеснять» РПЭ в качестве золотого стандарта оперативного лечения локализованного РПЖ по всему миру. При РАРП по сравнению с РПЭ достоверно меньше объём кровопотери и частота гемотрансфузий, а также имеются преимущества при оценке восстановления удержания мочи и эректильной функции [139].

Осложнения радикальной простатэктомии [46, 62, 131]:

- *смертность — 0–1,2%;*
- *травма прямой кишки — 0,6–2,9%;*
- *повреждение мочеточника — 0,2%;*
- *тромбоз вен нижних конечностей — 1,1–1,4%;*
- *тромбоэмболия лёгочной артерии — 0,6–1,4%;*
- *острый инфаркт миокарда — 0,4–0,7%;*
- *полное недержание мочи — 0,8–3%;*
- *стрессовое недержание мочи — 5,0–19%;*
- *стриктура анастомоза — 8,6–8,7%;*
- *массивное лимфоцеле — 0,2%.*

Эректильная дисфункция развивается у всех больных после выполнения радикальной простатэктомии без применения нервосберегающей техники. Для сохранения эректильной функции разработана техника операции, при которой сохраняют кавернозные нервно-сосудистые пучки [121].

- Рекомендуется применение нервосберегающей техники при радикальной простатэктомии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: Показания к применению нервосберегающей техники:

- *нормальная эректильная функция до операции;*
- *отсутствие опухоли в области верхушки и в заднебоковых отделах предстательной железы (по данным биопсии);*
- *уровень ПСА <10 нг/мл.*

Результаты радикальной простатэктомии при лечении больных локализованным и местнораспространённым РПЖ представлены в табл. 8 [16, 73, 76, 114, 131].

Таблица 8 – Результаты радикальной простатэктомии (по данным разных авторов)

Автор	Число больных, абс.	Средний срок наблюдения, мес.	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	10-летняя безрецидивная выживаемость, %
A. Partin и соавт. (1993)	894	53	87	77
W. Catalona и соавт. (1994)	925	28	78	65
M. Ohori и соавт. (1994)	500	36	76	73
J. Trapasso и соавт. (1994)	601	34	69	47
H. Zincke и соавт. (1994)	3170	60	70	52

- Не рекомендуется проведение неoadьювантной гормональной терапии (ГТ) перед РПЭ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: Проведение неоадъювантной ГТ перед РПЭ достоверно улучшает патоморфологические показатели, такие, как частота локализованного РПЖ, снижение стадии по данным патоморфологического исследования, положительный хирургический край и частота поражения лимфатических узлов [139].

Однако, проведение неоадъювантной ГТ перед РПЭ не даёт достоверного преимущества в показателе безрецидивной выживаемости по сравнению с проведением одной только РПЭ, поэтому не рекомендовано к применению в клинической практике.

- У пациентов с РПЖ стадии Т1–Т2 не рекомендуется проводить короткие (3 мес) или длительные (9 мес) курсы неоадъювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг гормона.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Рекомендуется проведение адъювантной гормонотерапии после РПЭ при наличии более 2 метастазов в тазовых лимфоузлах

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Адъювантная ГТ после РПЭ не даёт преимущества в показателе 10-летней выживаемости.

Адъювантная ГТ после РПЭ: общая оценка эффективности по показателю без рецидивной выживаемости достоверно выше ($p < 0,00001$) в пользу ГТ.

- Рекомендуется следовать следующим положениям при развитии рецидива заболевания после хирургического лечения (табл.9)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Таблица 9 – Рекомендации по терапии рецидива после РПЭ у больных РПЖ

Рекомендации	Уровень достоверности
При наличии верифицированного местного рецидива показано проведение «спасительной» лучевой терапии в дозе 64-66 Гр (желательно начать ДЛТ при уровне ПСА < 0,5 нг/мл)	2
У больных при подозрении на генерализацию заболевания рекомендуется проведение немедленной ГТ для снижения риска появления отдаленных метастазов	2а
У больных с наличием показаний к проведению ГТ в качестве терапии могут быть применены аналоги, антагонисты ЛГРГ, хирургическая кастрация или терапия бикалутамидом** в дозе 150 мг	1а

3.4 Лучевая терапия

Как и радикальная простатэктомия, лучевая терапия (ЛТ) относится к радикальным методам лечения локализованного РПЖ.

При местнораспространённом РПЖ ЛТ проводят с целью улучшения выживаемости больных и чаще комбинируют с гормонотерапией.

Цель лучевой терапии — максимально точное достижение терапевтической дозы ионизирующего излучения в ткани предстательной железы при минимальном лучевом воздействии на окружающие органы и ткани [105].

Варианты лучевой терапии

- *Дистанционная лучевая терапия:*
 - *фотонная:*
 - *стандартная (конвенциальная);*
 - *3D-конформная;*
 - *лучевая терапия с модуляцией интенсивности;*
 - *корпускулярная:*
 - *протонная (высокоэнергетические протоны);*
 - *нейтронная (быстрые нейтроны);*
- *внутриканевая лучевая терапия (брахитерапия):*
 - *временная;*
 - *постоянная.*
- *Сочетанная лучевая терапия.*

3.4.1 Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространённый способ ЛТ РПЖ — дистанционное фотонное облучение.

- *Рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии.*

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Показания к ДЛТ:

- *локализованный РПЖ (T1a–T2cN0M0);*
- *местнораспространённый РПЖ (T3–T4N0M0) (в сочетании с гормональной терапией).*

Противопоказания к ДЛТ:

- *абсолютные:*
 - *предшествующее облучение малого таза;*
 - *острый воспалительный процесс прямой кишки;*
 - *постоянный уретральный катетер;*
 - *ожирение IV степени;*
- *относительные:*
 - *сниженная ёмкость мочевого пузыря;*
 - *хроническая диарея;*
 - *инфравезикальная обструкция, требующая надлобковой цистостомии;*
 - *язвенный колит в стадии ремиссии.*

Преимущества ДЛТ:

- *возможно полное излечение;*
- *нет необходимости в хирургическом лечении;*
- *лечение можно проводить амбулаторно.*

Недостатки ДЛТ:

- *длительное лечение (1,5–2 мес);*
- *трудности в оценке эффективности лечения;*
- *невозможность точного стадирования опухолевого процесса;*
- *неизлечиваемость сопутствующей доброкачественной гиперплазии;*
- *возможные осложнения;*
- *лучевая терапия может не являться необходимой у определённой категории больных.*
- При стандартной (конвенциональной) лучевой терапии рекомендуется использование методик планирования, при которых предстательная железа и семенные пузырьки идентифицируются исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь и прямая кишка) [83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Облучение рекомендовано проводить с четырёх полей. Суммарная очаговая доза (СОД) на предстательную железу должна составлять 65–70 Гр, на тазовые лимфатические узлы — 45–50 Гр, ежедневная доза облучения — 1,8–2,0 Гр [82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- При низком риске метастатического поражения лимфатических узлов облучение регионарных зон проводить не рекомендовано.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется применение техники конформной лучевой терапии или методики IMRT (ДЛТ с модуляцией интенсивности дозы) для подведения доз радиации >72 Гр. При необходимости подведения доз ≥ 78 Гр рекомендуется использование методики IGRT (ДЛТ с модуляцией интенсивности под контролем динамической визуализации).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется у больных РПЖ низкого риска применять ДЛТ в дозах от 75,6 до 79,2 Гр в режиме стандартного фракционирования (с сопутствующим облучением семенных пузырьков или без) обладает достаточной эффективностью. У больных промежуточного или высокого риска эффективной следует считать дозу 81 Гр, поскольку более низкие дозы облучения ассоциированы с худшими показателями выживаемости

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Факторы, влияющие на эффективность ЛТ локализованного РПЖ:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли;
- клиническая стадия РПЖ;
- СОД.

Повышение СОД, подводимой к предстательной железе, приводит к улучшению результатов лучевого лечения РПЖ. В 4 рандомизированных исследованиях, включавших 1465 больных локализованным РПЖ, увеличение дозы облучения >66 Гр приводило к снижению смертности от РПЖ на 29% по сравнению с пациентами, получившими дозу <66 Гр [117].

В другом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших дозу ≥ 72 Гр, составила 87% по сравнению с 55% в группе больных, получивших дозу <72 Гр [117].

Повышение СОД при проведении конвенциональной ЛТ неизбежно ведёт к увеличению побочных реакций и осложнений, связанных с увеличением лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Для повышения эффективности лучевого лечения с одновременным снижением радиационных осложнений разработана методика 3D-конформной ЛТ, при которой клинический объём облучения соответствует индивидуальной кривизне границ и форме предстательной железы. Методика 3D-конформного облучения предусматривает проведение ряда мероприятий:

- иммобилизацию больного с помощью специальных устройств;
- топометрию на компьютерном томографе;
- 3D-планирование;
- применение многолепестковых сложных коллиматоров;
- применение компьютерной системы анализа и слежения за распределением доз.

Применение конформной ЛТ позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку. Так, объём прямой кишки, на который попадает доза 66 Гр и выше, составляет 33,7% при конформном облучении и 62,7% при конвенциональном, объём мочевого пузыря — соответственно 22,0 и 50,5%С [82].

Осложнения ДЛТ [82]:

- недержание мочи — 0–1,4%;
- эректильная дисфункция — 55–67%;
- диарея — 1,4–7,7%;
- стриктуры уретры — 2,6–11,0%;
- гематурия — 2,6–10,8%;
- постоянная гематурия — 1,0–2,7%;
- ректальное кровотечение — 2,6–14,9%;
- постоянное ректальное кровотечение — 0–2,7%.

Результаты ДЛТ при лечении локализованного РПЖ представлены в табл. 10 [35, 60, 87, 130].

Таблица 10 – Результаты дистанционной лучевой терапии (по данным разных авторов)

Автор	Число больных	Характеристика больных	Доза, Гр	Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость, %
I. Fiveash и соавт. (2000)	102	T1–2, сумма баллов по шкале Глисона 8–10	<70 >70	5	88 65
A. Pollack и соавт. (2002)	301	T1–3, ПСА >10 нг/мл	78 70	6	62 43
P. Kupelian и соавт. (2000)	1041	T1–2	>72 <72	8	87 51
M. Zelefsky и соавт. (1998)	743	Промежуточный риск	>75,6 <70,2	4	79 55

Более современными методиками ЛТ являются лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевая терапия, ориентированная на положение простаты в режиме реального времени (IGRT) [139].

Рецидивом РПЖ после проведённой ЛТ, по определению ASTRO (Американское общество радиологической онкологии), принято считать три последовательных повышения уровня ПСА после минимального уровня маркера, достигнутого по окончании лучевой терапии [21].

3.5 Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

- Рекомендуется проведение брахитерапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: Брахитерапия заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Для терапии РПЖ применяют постоянную (низкодозную) и временную (высокодозную) брахитерапию.

Для временного введения применяют изотоп ^{192}Ir , после подведения необходимой дозы к предстательной железе радиоактивные иглы удаляют. Высокодозную брахитерапию используют при местнораспространённом РПЖ (Т3N0M0) в сочетании с дистанционным облучением.

При локализованном РПЖ чаще применяют постоянную брахитерапию, при которой в предстательную железу вводят радиоактивные зёрна (гранулы) ^{125}I (период полураспада — 60 дней) или ^{103}Pd (период полураспада 17 дней). Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения брахитерапия позволяет подвести более высокую СОД к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении ДЛТ. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Доза облучения при имплантации ^{125}I составляет 140–160 Гр, при имплантации ^{103}Pd — 115–120 Гр.

Показания к брахитерапии [68]:

- опухоли T1c–T2b;
- уровень ПСА <10 нг/мл;
- дифференцировка <7 баллов по шкале Глисона;
- объём предстательной железы <50 см³.

Противопоказания к брахитерапии:

- опухоли с плохим прогнозом;
- объём предстательной железы >60 см³;
- предшествующая трансуретральная резекция предстательной железы (относительное противопоказание);
- выраженная дизурия, инфравезикальная обструкция (относительное противопоказание).

Преимущества брахитерапии [96]:

- однократная амбулаторная процедура;
- онкологические результаты не уступают таковым оперативного лечения у больных с хорошим или промежуточным прогнозом;
- низкий риск развития недержания мочи (кроме больных с предшествующей трансуретральной резекцией);
- потенция сохраняется у большинства больных.

Недостатки брахитерапии:

- необходима анестезия;
- *нерадикальный метод лечения при экстрапростатической инвазии (необходимо тщательное стадирование);*
- *необходим отбор больных:*
- *не показана при объёме предстательной железы >50 см³;*
- *не показана при выраженных расстройствах мочеиспускания (суммарный балл IPSS >20);*
- *не определён риск позднего недержания мочи;*
- *возможна ОЗМ.*

Результаты брахитерапии представлены в табл. 11 [8, 11, 91, 129].

Таблица 11 – Результаты брахитерапии (по данным разных авторов)

Автор	Число больных	Кол-во опухолей T1/T2, %	Количество опухолей >6 баллов по шкале Глисона, %	Средний уровень ПСА, нг/мл	Средний срок наблюдения, мес	Выживаемость, %
J. Blasko и соавт. (2000)	230	30/70	40	7,3	41,5	83,5
D. Brachman и соавт. (2000)	695	17/83	15	—	51	64
M. Zelefsky и соавт. (2000)	248	58/42	25	7	48	71
H. Ragde и соавт. (2000)	147	22/78	0	8,8	93	66

- Рекомендуется проведение брахитерапии пациентам с местнораспространённым РПЖ в комбинации с дистанционным облучением.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: У пациентов с местнораспространённым РПЖ брахитерапию проводят только в комбинации с дистанционным облучением, при этом радиоактивные источники имплантируют через 2 нед после наружной лучевой терапии в дозе 45 Гр. Доза брахитерапии составляет 110 Гр для ¹²⁵I и 90 Гр для ¹⁰³Pd.

- Рекомендуется 3D-конформная ЛТ с или без ЛТ с модуляцией интенсивности даже у молодых пациентов с локализованным РПЖ стадии T1c–T2cN0M0, которые отказались от хирургического лечения [139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендовано для пациентов с высоким риском проведение долгосрочной андрогендепривационной терапии (АДТ) до или во время ДЛТ, так как это улучшает показатели общей выживаемости [139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2a)

- Рекомендуется пациентам с местнораспространённым РПЖ (T3–4, N0M0), которым достаточно проведения ДЛТ, проводить лечение по схеме ДЛТ + долгосрочная АДТ, а использование одной только АДТ считается нецелесообразным [139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется трансперинеальная интерстициальная брахитерапия с установкой постоянных источников при стадии cT1–T2a, суммой Глисона <7 (или 3+4), ПСА <10 нг/мл, объёмом ПЖ <50 мл, без предыдущей ТУР и с низким показателем по шкале IPSS [139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2a)

- Рекомендуется проведение ранней послеоперационной ДЛТ после РПЭ, что может улучшить биохимические показатели и показатель имплантатов может быть альтернативным методом лечения для пациентов с РПЖ выживаемости без клинического рецидива у пациентов с патоморфологической стадией T4N0M0 R+. При этом наибольший эффект достигается у пациентов с положительным хирургическим краем [139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендовано у пациентов с патоморфологической стадией опухоли T2–3N0M0 «спасительная» ДЛТ в случае сохраняющегося повышенного уровня ПСА или биохимического рецидива, но до повышения уровня ПСА до 0,5 нг/мл [139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендована комбинация сопутствующей и адъювантной ГТ общей продолжительностью 3 года с ДЛТ для улучшения показателей общей выживаемости у пациентов с местнораспространённым РПЖ стадии T3–4N0M0 и общим состоянием по шкале ВОЗ 0–2 [139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендован короткий курс ГТ до и во время проведения ДЛТ, что благоприятно влияет на показатель общей выживаемости у пациентов с местнораспространённым РПЖ стадии T2c–T3N0–X и суммой Глисона 2–6 [139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендовано проведение ДЛТ на область таза и длительный курс ранней адъювантной ГТ у пациентов с РПЖ группы очень высокого риска стадии c — рN1M0 без тяжёлых сопутствующих заболеваний, что улучшает биохимические показатели, показатели общей выживаемости, частоты рецидивов, метастазирования [139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется оценивать токсичность лечения при проведении ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b)

- Рекомендуется применение гормональной терапии при проведении ЛТ (при наличии показаний).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b)**Комментарии:** *Неоадъювантная гормональная терапия перед ДЛТ или брахитерапией:*

- - приводит к уменьшению объема предстательной железы и объема облучаемых тканей, что снижает токсичность лучевой терапии;
 - приводит к увеличению времени до биохимического прогрессирования;
 - приводит к достоверному улучшению показателей общей и специфической выживаемости у больных с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями.

Адъювантная гормональная терапия после ДЛТ или брахитерапии:

- - должна быть проведена на протяжении не менее 2-3 лет после облучения (в группе пациентов высокого риска);
 - достоверно улучшает безрецидивную выживаемость больных;
 - достоверно улучшает общую выживаемость у больных с плохим прогнозом (местно-распространенные опухоли стадии T3-4; дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7-10 баллов).
- Рекомендуется следовать следующим положениям при развитии рецидива заболевания после проведения ЛТ (табл.12)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**Таблица 12** – Рекомендации по терапии рецидива после лучевой терапии у больных РПЖ

Рекомендации	Уровень достоверности
--------------	-----------------------

У тщательно отобранных, информированных больных с верифицированным местным рецидивом после лучевого лечения и отсутствием признаков генерализации заболевания может быть проведена «спасительная» простатэктомия. Показаниями могут быть: уровень ПСА < 10 нг/мл, время удвоения ПСА > 12 мес, дифференцировка опухоли по шкале Глисона < 7 баллов, а также при наличии верифицированного рецидива после низкодозной брахитерапии	3
У больных с наличием противопоказаний к хирургическому лечению могут быть применены методики криоабляции, HIFU или интерстициальной брахитерапии	3
У больных при подозрении на генерализацию заболевания рекомендуется проведение немедленной ГТ для снижения риска появления отдаленных метастазов	1b
Не рекомендовано рутинное использование АДТ у пациентов с биохимическим рецидивом и асимптомным течением болезни, а также у больных с временем удвоения ПСА >12 месяцев.	3

3.6 Минимально инвазивные методы лечения РПЖ [139]

К минимально инвазивным методам лечения РПЖ относятся криоабляция простаты, и абляция предстательной железы с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU (анг.HighIntensityFocusedUltrasound)).

Криоабляция простаты является хорошо изученным альтернативным методом терапии РПЖ, в то время как HIFU продолжает оставаться изучаемым методом.

Фокальная терапия РПЖ с помощью различных методик (криоабляции, ультразвуковой или лазерной абляции и пр.) активно изучается во многих клиниках.

- Рекомендовано выполнение криоабляции простаты в качестве альтернативного метода лечения рака простаты пациентам, которым не может быть проведено оперативное лечение и ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется обсуждение с пациентом отсутствия результатов сравнительных исследований с длительным (более 10 лет) периодом наблюдения при принятии решения о выполнении абляции предстательной железы с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Не рекомендуется применение фокальной терапии в качестве альтернативного метода лечения рака простаты.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

3.7 Гормональная терапия

- Гормонотерапия как самостоятельный вариант лечения РПЖ рекомендуется с паллиативной целью, но гормональные препараты могут быть показаны в сочетании с радикальным оперативным или лучевым лечением как комбинированная противоопухолевая терапия.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств –4)

Комментарии: В основе механизма действия эндокринного лечения лежит снижение концентрации тестостерона в клетках предстательной железы, которое может быть реализовано двумя механизмами:

- подавлением секреции андрогенов яичками (достигается снижение концентрации сывороточного тестостерона);
- конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами в ядрах клеток предстательной железы (достигается снижение;
- внутриклеточной концентрации тестостерона, уровень сывороточного тестостерона не снижается).

Методы гормональной терапии:

- двусторонняя орхидэктомия
- терапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ)
- терапия антагонистами ЛГРГ
- эстрогенотерапия
- максимальная (комбинированная) андрогенная блокада
- монотерапия антиандрогенами.

3.7.1 Двусторонняя орхидэктомия

- Рекомендуется выполнение двусторонней орхидэктомии в качестве основного способа (золотой стандарт) гормональной терапии РПЖ, с которым сравнивают остальные методы эндокринного лечения [67].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

Преимущества хирургической кастрации:

- быстрое снижение концентрации тестостерона в сыворотке (концентрация тестостерона снижается на 95% в течение 3–12 ч);
- технически несложная операция;

- относительно низкая стоимость лечения. Двусторонняя орхидэктомия эффективна у 80–85% больных с первично выявленным гормонально чувствительным РПЖ.

Основные побочные эффекты и осложнения хирургической кастрации [27]:

- эректильная дисфункция;
- приливы;
- остеопороз;
- мышечная атрофия;
- нарушения липидного обмена;
- гинекомастия;
- нервно-психические расстройства.

Побочные эффекты двусторонней орхидэктомии существенно ухудшают качество жизни больных РПЖ. Кроме того, хирургическая кастрация не позволяет проводить у больного интермиттирующую андрогенную блокаду.

Показания к хирургической кастрации:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) — при невозможности проведения радикального лечения;
- местнораспространённый РПЖ (T3–4N0M0) — в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

3.7.2 Агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

- Рекомендуется назначение синтетических агонистов/антагонистов нативного гипоталамического ЛГРГ (медикаментозная кастрация) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод является равноэффективным хирургической кастрации.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсibilизация рецепторов к рилизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением её до посткастрационного уровня на 21–28-й день [36, 59]. Для профилактики синдрома вспышки у больных метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРГ:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) – при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствие симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 месяцев и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неoadъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;
 - местнораспространённый РПЖ (T3–4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неoadъювантной и адъювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;
 - метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).
- В настоящее время для лечения РПЖ рекомендованы следующие агонисты ЛГРГ:

Гозерелин** 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат находится в депонированной форме в шприц-тюбике, готов к употреблению.

Лейпрорелин** 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, 22,5 мг 1 раз в три месяца, 45 мг 1 раз в 6 мес; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Трипторелин** 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или Трипторелин** 11,25 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 месяца; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Лечение агонистами ЛГРГ проводят длительно, до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, однако эффективность интермиттирующей блокады остаётся дискуссионной [125].*

3.7.3 Антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона [139]

В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты конкурентно связываются с ЛГРГ рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки». Многие антагонисты ЛГРГ прошлого поколения вызвали развитие тяжёлых гистамин-опосредованных побочных эффектов. До недавнего времени не существовало депо-форм этих лекарственных препаратов.

Дегареликс — наиболее изученный антагонист ЛГРГ для подкожного введения 1 раз в месяц.

Основываясь на результатах крупного рандомизированного исследования (n=610), стандартная доза дегареликса должна составлять 240 мг в первый месяц с последующим

применением инъекций по 80 мг ежемесячно. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса была боль в зоне инъекции (средней или лёгкой степени), выявленная у 40% пациентов преимущественно после первого введения.

- Рекомендуется применение антагонистов ЛГРГ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.7.4 Эстрогены

В основе механизма действия эстрогенных препаратов лежит блокирование по механизму обратной связи синтеза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к снижению концентрации тестостерона в сыворотке. Кроме того, эстрогены оказывают прямое ингибирующее действие на яички. Исторически эстрогены являются первой группой гормональных препаратов, которые стали применять для лечения РПЖ. Однако эстрогенные препараты обладают выраженными побочными свойствами, наиболее опасными из которых является кардиотоксичность, которая существенно ограничивает применение эстрогенов в клинической практике (уровень убедительности рекомендаций В(уровень достоверности доказательств – 2) [12, 36].

Побочные реакции и осложнения эстрогенотерапии:

- *тромбоэмболические осложнения;*
- *сердечно-сосудистые осложнения;*
- *отёки;*
- *эректильная дисфункция;*
- *снижение либидо;*
- *гинекомастия и болезненность грудных желёз;*
- *гастроинтестинальные расстройства (боль, тошнота, рвота);*
- *снижение функции печени.*

Показания к применению эстрогенов:

- *метастатический РПЖ;*
- *вторая линия гормонотерапии после прогрессирования опухолевого процесса на фоне хирургической кастрации, лечения агонистами ЛГРГ или антиандрогенами.*
- Рекомендуется эстрогенотерапия при прогрессировании опухолевого процесса на фоне хирургической кастрации, лечения агонистами ЛГРГ или антиандрогенами.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Наиболее эффективный препарат из группы эстрогенов — диэтилстильбэстрол. Его назначают в дозе 1 или 3 мг ежедневно внутримышечно. Пероральное применение препарата и доза 5 мг/сут приводят к более высокой кардиоваскулярной токсичности [47].*

При сравнении эффективности двусторонней орхидэктомии, терапии агонистами ЛГРГ и эстрогенами в различных рандомизированных исследованиях получены одинаковые показатели выживаемости и длительности ремиссии (уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1b) [81, 102, 123].

3.7.5 Антиандрогены

К антиандрогенам относятся стероидные и нестероидные лекарственные препараты.

- Рекомендуется назначение антиандрогенов стероидных или нестероидных препаратов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

В основе механизма действия стероидных антиандрогенов лежит не только блокирование андрогенных рецепторов в клетках ПЖ, но и центральное прогестиноподобное действие, что приводит к снижению сывороточной концентрации тестостерона, дигидротестостерона и ЛГРГ. К стероидным антиандрогенам относятся ципротерон**, мегестрол и хлормадинон. Ципротерон** назначают в комбинации с хирургической кастрацией или агонистами ЛГРГ в дозе 100–150 мг перорально ежедневно, в виде монотерапии — 250–300 мг перорально ежедневно.

Побочные эффекты стероидных антиандрогенов:

- сердечно-сосудистые осложнения;
- снижение потенции и либидо;
- гинекомастия и болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства.

Ципротерон** чаще назначают в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией (в том числе для профилактики синдрома вспышки). В режиме монотерапии ципротерон имеет равную эффективность с диэтилстильбэстролом и флутамидом (уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2) [79, 99].

Механизм действия нестероидных (чистых) антиандрогенов связан с конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами и их ингибированием. При применении нестероидных антиандрогенов в режиме монотерапии концентрация сывороточного тестостерона возрастает. К нестероидным антиандрогенным препаратам относят бикалутамид**, флутамид**, нилутамид.

Показания к назначению антиандрогенов:

- локализованный РПЖ (Т1–2N0M0) — при невозможности проведения радикального лечения;
- местнораспространённый РПЖ (Т3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;

- метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

Флутамид** назначают по 250 мг 3 раза в сутки перорально. Препарат применяют в режиме максимальной андрогенной блокады, реже в режиме монотерапии [9, 18].

Побочные эффекты флутамида:**

- гастроинтестинальные расстройства (диарея, тошнота, рвота);
- гинекомастия;
- нарушения функции печени;
- снижение либидо.

Нилутамид назначают по 150 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, в дальнейшем в дозе 150 мг/сут. Препарат применяют в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией.

Побочные эффекты нилутамида [28]:

- гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, нарушение аппетита);
- нарушения аккомодации;
- интерстициальный лёгочный синдром;
- анемия;
- нарушения функции печени.

Бикалутамид** в режиме максимальной андрогенной блокады назначают в дозе 50 мг перорально ежедневно. В режиме монотерапии препарат назначают в дозе 150 мг/сут. При сравнении монотерапии бикалутамида** в дозе 150 мг с хирургической или медикаментозной кастрацией отмечают одинаковую эффективность данных схем лечения у больных с местнораспространённым РПЖ (M0) и преимущество кастрации в отношении выживаемости у больных с метастатическим РПЖ (M1), при этом качество жизни и сексуальная функция при терапии бикалутамидом в дозе 150 мг достоверно лучше [52, 115] (уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)).

Побочные эффекты бикалутамида:**

- гинекомастия;
- болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства (редко).

3.7.6 Гормональные препараты других классов

- Рекомендуется применение кетоконазола — противогрибкового препарата, угнетающего синтез андрогенов надпочечников. Применяют в качестве второй линии гормональной терапии метастатического РПЖ на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогенной блокады. Кетоконазол назначают перорально в дозе 400 мг 3 раза в сутки [89, 113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Лечение необходимо проводить под контролем печёночных проб и в сочетании с гидрокортизоном для профилактики надпочечниковой недостаточности.

Аминоглутатемид также ингибирует продукцию андрогенов надпочечниками за счёт блокирования цитохрома P450. Препарат назначают при рефрактерности к основным гормональным препаратам [44].

- Кастрация рекомендована пациентам, имеющим показания к операции.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: Кастрация – стандартный и рекомендованный метод лечения с высоким уровнем достоверности доказательств - 1 несмотря на то, что РКИ не проводились.

Показания для кастрации:

Стадия М1, наличие симптомов заболевания.

Преимущества: Снижение симптомов и риска возможных серьёзных осложнений распространённого рака (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточников, висцеральные метастазы).

Стадия М1, без симптомов заболевания

Преимущества: Ранняя кастрация замедляет прогрессирование симптомов и предотвращает серьёзные осложнения, связанные с прогрессией РПЖ (уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b).

Для хорошо информированных пациентов приемлемым вариантом может быть протокол активного клинического наблюдения, если основной целью является выживаемость (уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b).

Антиандрогены

- Рекомендован короткий курс антиандрогенной терапии (ААТ).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Снижение риска возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с метастатическим РПЖ, которые получают аналоги ЛГРГ. Необходимо начать лечение одновременно, т.е. в день первого приёма аналога ЛГРГ, или осуществлять приём в течение 7 дней. до первой инъекции ЛГРГ. Продолжительность лечения — 3 недели

- Длительный курс антиандрогенной терапии рекомендован у тщательно отобранных и мотивированных пациентов с низким уровнем ПСА.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**Интермиттирующее лечение**

- Рекомендовано проведение интермиттирующего лечения.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Противопоказания для различных видов гормональной терапии представлены в табл. 13 [139].

Таблица 13 – Противопоказания для различных видов гормональной терапии

Вид терапии	Противопоказания
Двусторонняя орхидэктомия	Отрицательный психологический настрой пациента в отношении возможности подвергнуться хирургической кастрации
Терапия эстрогенами	Наличие сердечно-сосудистых заболеваний
Монотерапия агонистами ЛГРГ	Пациенты с метастатическим РПЖ с высоким риском развития эффекта «вспышки»
Терапия антиандрогенами	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ

3.8 Метастатический рак предстательной железы (КР РПЖ) [139]

- Рекомендуется применение ХТ доцетакселом в 1 линии терапии метастатического РПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В 2015-2016 гг. были опубликованы результаты трех рандомизированных многоцентровых исследований GETUG, CHAARTED и STAMPEDE. В рамках данных исследований сравнивалась эффективность стандартной кастрационной терапии против комбинации кастрационной терапии + химиотерапии доцетакселом у первичных пациентов с метастатическим РПЖ. По результатам исследований, комбинация кастрационной терапии с химиотерапией доцетакселом является новым стандартом 1-ой линии терапии метастатического РПЖ [27] (для пациентов, способных перенести ХТ), поскольку обеспечивает преимущество в общей выживаемости. Доцетаксел применяется в стандартной дозировке 75 мг/м².

3.9 Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы (КР РПЖ) [139]**3.9.1 Общие положения**

Нарушение нормальной регуляции функции андрогенов занимает центральную роль в патогенезе КР РПЖ. Оно опосредованно двумя основными перекрещивающимися механизмами — независимым и зависимым от андрогеновых рецепторов (АР).

Андрогенонезависимые механизмы

АР-независимые механизмы могут быть связаны с нарушением процесса апоптоза в результате нарушения регуляции онкогенеза. При прогрессировании РПЖ чаще наблюдается высокий уровень экспрессии bcl-2, а предотвращение разрушения микротрубочек может быть тем механизмом, через который bcl-2 индуцирует свое антиапоптотное влияние.

Большинство препаратов, активных при КР РПЖ, замедляет процесс формирования микротрубочек. При КР РПЖ чаще определяется мутация опухоль-супрессорного гена p53. Было показано, что гиперэкспрессия белков bcl-2 и p53 в тканях после простатэктомии — фактор прогноза агрессивного клинического течения опухоли. В настоящее время продолжаются клинические исследования, направленные на изучение механизма действия bcl-2, поскольку в процесс могут быть также вовлечены онкоген MDM2 и ген-супрессор PTEN (гомолог фосфатазы и тензина).

Андрогенозависимые механизмы

В АР-независимых опухолях большее значение может иметь аутокринная стимуляция, которая способна поддерживать нерегулируемый рост опухоли. В 1/3 гормонорефрактерных опухолей наблюдается амплификация и АР, которая может привести к гиперчувствительности АР. Мутации АР могут привести к нарушению их функции. Недавно открытое слияние гена TMPRSS2, регулируемого андрогенами, и семейства онкогенов EGR-ETS поднимает вопрос о возможной андрогенной регуляции онкогенов. Даже у пациентов после кастрации в ткани метастазов неоднократно обнаруживали высокий уровень андрогенов, что свидетельствует о высоком уровне интракринного синтеза. Возможно, что высокий интрапростатический уровень холестерина может активировать определённые андрогенные механизмы.

Определение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

В последние годы стали чаще использовать термин КР РПЖ, чем гормонорефрактерный или андрогенонезависимый РПЖ.

Критерии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы:

- *Кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л).*
- *Три последовательных повышения уровня ПСА, определённые с интервалом не менее 1 нед, в результате чего уровень ПСА увеличился в 2 раза по сравнению с самым низким уровнем (надиром); при этом уровень общего ПСА >2 нг/мл.*
- *Антиандрогены отменяются как минимум на 4 недели для флутамида и как минимум на 6 недель для бикалутамида [7].*
- *ПСА-прогрессия, несмотря на последующие стандартные гормональные манипуляции [8].*

Примечание. [7] Для соответствия критериям КР РПЖ необходимо либо отменить антиандрогены, либо провести 2-ю линию ГТ. [8] Прогрессия или появление 2 образований и более в костях при проведении остеосцинтиграфии или в мягких тканях по критериям RECIST при диаметре пораженных ЛУ >2 см.

Критерии оценки результатов лечения кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Оценивать результаты лечения необходимо в соответствии с клиническими рекомендациями по оценке ответа на терапию у пациентов с солидными опухолями, недавно опубликованными группой RECIST. Для оценки метастазов можно использовать МРТ.

Уровень ПСА как маркёр ответа

Было показано, что снижение ПСА >50% от исходного уровня связано с достоверным преимуществом в показателе выживаемости. В соответствии с последней оценкой исследований TAX 327 и SWOG 99–16, снижение уровня ПСА >30% связано с достоверным преимуществом в показателе выживаемости.

Другие параметры

В нескольких исследованиях показано, что число циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) имеет достоверную связь с показателем выживаемости, поэтому может стать её суррогатным маркёром. У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов можно использовать снижение интенсивности боли или её полное купирование в качестве критерия оценки ответа на паллиативное лечение.

- В повседневной практике рекомендовано оценивать ответ на лечение основываясь на уменьшении выраженности симптомов заболевания, увеличении показателя выживаемости и других критериях.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

Комментарии: Положительный эффект по отношению к уровню ПСА может быть отсрочен на срок >12 недель даже при применении цитотоксических препаратов. При определении ПСА-ответа не следует обращать внимание на ранний рост ПСА (менее чем через 12 недель от начала терапии). Не следует обращать внимание на ранний рост ПСА (менее чем через 12 недель от начала терапии).

- При отсутствии новых очагов поражения костей рекомендовано продолжить терапию. При внекостных метастазах КР РПЖ оценку ответа на лечение рекомендовано проводить в соответствии с критериями RECIST.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- У пациентов с распространённым метастатическим КР РПЖ с клиническими проявлениями ответ на лечение рекомендовано оценивать по снижению выраженности симптомов заболевания с интервалом 3–4 недели.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Рекомендуется выполнять последовательную оценку общих изменений в показателе качества жизни, риска для МВП и кишечника; учитывается то, как пациент переносит болевой синдром, и проводится ли дополнительная противоопухолевая терапия.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Антиандрогенная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Наличие андрогенрезистентного РПЖ говорит о том, что прогрессирование болезни происходит несмотря на кастрацию.

- Рекомендовано определять кастрационный уровень тестостерона и при первом рецидиве на фоне ГТ следует убедиться в том, что уровень тестостерона составляет <50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: При отсутствии проспективных исследований даже небольшое потенциальное преимущество продолжения кастрационной терапии перевешивает минимальный риск лечения, поэтому у пациентов с КР РПЖ необходимо продолжать андрогенную супрессию до конца жизни.

Методы паллиативной терапии: терапия, направленная на лечение поражений костной системы при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Мультидисциплинарный подход часто требует совместного участия онкологов, радиологов, урологов, психологов, медицинских сестёр и социальных работников.

Метастазы, сопровождающиеся болевым синдромом

У большинства пациентов с КР РПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. Два радиоизотопа, Sr-89 и Sa-153, могут уменьшить или купировать боль в костях у 70% пациентов, однако не рекомендуется проводить ДЛТ слишком поздно, когда боль становится некупируемой.

Ra-223 (дихлорид радия-223) таргетно воздействует на участки ремоделирования костной ткани, встраиваясь в зоны активности остеокластов подобно кальцию, демонстрирует выраженный местный цитотоксический эффект. У пациентов с костными метастазами, сопровождающимися болевым синдромом, применение Ra-223

оказало выраженный паллиативный эффект и привело к значимому увеличению общей выживаемости.

Частые осложнения, вызванные костными метастазами

К наиболее частым осложнениям, вызванным костными метастазами, относятся боль в костях, разрушение позвонков, деформирующие патологические переломы и компрессия спинного мозга. Остеопороз также может быть причиной патологических переломов, поэтому необходимо проводить его профилактику

Применение костного цемента — эффективный метод лечения болезненных переломов, позволяющий существенно уменьшить болевой синдром и повысить качество жизни. При подозрении на компрессию спинного мозга необходимо как можно скорее назначить высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ.

Бифосфонаты

Бифосфонаты применяются для ингибирования резорбции костной ткани, опосредованной предшественниками остеокластов у пациентов с КР РПЖ.

*При применении золедроновой кислоты** отмечалось удлинение времени до первого скелетного осложнения, что улучшало качество жизни пациентов (по данным самого крупного исследования 3-й фазы).*

В настоящее время бифосфонаты показаны пациентам с КР РПЖ с костными метастазами для профилактики скелетных осложнений, хотя пока неизвестен оптимальный интервал между приёмами (сейчас он составляет 3 недели или менее). Всегда нужно помнить о побочных эффектах этих препаратов, особенно аминобисфосфонатов (например, некроз верхней челюсти).

Бисфосфонаты необходимо назначать на раннем этапе лечения КР РПЖ с клиническими проявлениями. При дополнительной системной терапии следует находить способы устранения возможных побочных эффектов, развивающихся при проведении паллиативного лечения, таких как болевой синдром, запор, отсутствие аппетита, тошнота, усталость и депрессия (лечение включает паллиативную ДЛТ, кортизон, анальгетики и противорвотные средства).

Ингибиторы лиганд RANK-рецептора-активатора ядерного фактора

*Деносумаб** — моноклональное антитело человека, направленное против рецептора-активатора ядерного фактора/В-лиганда, является ключевым медиатором образования остеокластов. У пациентов с КР РПЖ стадии М0 деносумаб** привёл к увеличению показателя выживаемости без костного метастазирования по сравнению с плацебо. При проведении 3-й фазы лечения было отмечено, что эффективность и безопасность деносумаба** сопоставима с золедроновой кислотой** у пациентов с метастатическим*

*КР РПЖ. Деносумаб** разрешен к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для профилактики скелетных осложнений у пациентов с костными метастазами, обусловленными наличием солидных опухолей.*

Рекомендации по проведению спасительной терапии после доцетаксела**

- После терапии доцетакселом** при прогрессии РПЖ рекомендовано применение кабазитаксела.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- После терапии доцетакселом** при прогрессии РПЖ применение абиратерона и энзалутамида рекомендовано и является эффективным методом лечения КР РПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4).

Лечение пациентов после гормональной терапии

- Рекомендуется прекращать терапию антиандрогенами при выявлении биохимической (ПСА) прогрессии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.9.2 Терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы.

- При консультировании, наблюдении и лечении пациентов с КР РПЖ рекомендовано использовать мультидисциплинарный подход.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- При неметастатическом КР РПЖ цитотоксическую терапию рекомендовано применять только в рамках клинических исследований.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с изолированным повышением уровня ПСА рекомендовано определить 2 последовательных увеличения уровня ПСА выше предыдущего значения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Терапия КРРПЖ не рекомендована до тех пор, пока уровень тестостерона в крови пациентов не достигнет значения <50 нг/дл.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Терапия КРРПЖ не рекомендована до тех пор, пока уровень ПСА в крови пациентов не достигнет значения >2 нг/дл. Это необходимо для правильной интерпретации эффективности лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- До начала лечения рекомендовано обсуждать индивидуально с каждым пациентом потенциальные преимущества и возможные побочные эффекты вариантов терапии КРРПЖ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- При метастатическом КРРПЖ рекомендованы к применению следующие препараты: доцетаксел**, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид, радий 223. Каждый из агентов, кроме кабазитаксела, может применяться как до, так и после терапии доцетакселом.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- У пациентов с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, рекомендовано применение доцетаксела** в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели, потому что он дает достоверное преимущество в показателе выживаемости.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов при КР РПЖ рекомендована терапия доцетакселом**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- У пациентов с рецидивом после первой линии ХТ доцетакселом** рекомендуются в качестве препаратов выбора для 2-й линии терапии: кабазитаксел, радий-223, абиратерон и энзалутамид.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- 2-я линия терапии доцетакселом** может быть рекомендована пациентам, у которых был ответ на предыдущий курс терапии данным препаратом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- В противном случае лечение может быть осуществлено с учётом индивидуальных особенностей пациента. В случаях, когда пациентам не подходит кабазитаксел, радий-223, абиратерон или энзалутамид рекомендовано назначение доцетаксела**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов при КРРПЖ, которым невозможно провести лечение доцетакселом**, или если наблюдается

прогрессирование заболевания после приёма доцетаксела**, рекомендована терапия Радием-223, так как он достоверно увеличивает общую выживаемость.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

3.9.3 Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

- Рекомендовано лечение пациентов с клиническими проявлениями обширных костных метастазов должно быть направлено на улучшение качества жизни пациентов и, главным образом, на купирование болевого синдрома.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Основная цель терапии — достижение высокой эффективности лечения и низкой частоты побочных эффектов

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений рекомендовано назначать определённые препараты с протективным действием (деносумаб** эффективнее, чем золедроновая кислота**). Однако необходимо взвесить преимущества и недостатки (токсичность) данных препаратов, в особенности избегать развития некроза верхней челюсти.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- При использовании деносумаба** или бифосфонатов рекомендовано систематически назначать препараты кальция и витамина D.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- При лечении костных метастазов, сопровождающихся болевым синдромом, рекомендуется проводить паллиативную терапию на раннем этапе, например, радионуклидное облучение, ДЛТ и адекватное применение анальгетиков.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с неврологическими симптомами рекомендовано срочное оперативное лечение или декомпрессионная лучевая терапия. Во всех случаях первоначально необходимо назначать высокие дозы кортикостероидов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

4. Реабилитация

Не предусмотрена.

5. Профилактика

5.1 Профилактика

Не существует.

5.2 Диспансерное наблюдение

- После радикальной простатэктомии определение уровня ПСА рекомендуется каждые 3 месяца в течение 1 года, каждые 6 месяцев в течение 2- и 3-го года, далее ежегодно.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: *Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии >0,2 нг/мл свидетельствует о рецидиве заболевания. Три последовательных повышения уровня ПСА после минимального значения, достигнутого после лучевой терапии (надира), определяют как рецидив заболевания. Пальпируемый опухолевый узел и повышение уровня ПСА свидетельствуют о развитии местного рецидива.*

- Биопсия рецидивной опухоли под контролем трансректального УЗИ рекомендуется при планировании второй линии радикального лечения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

- При боли в костях рекомендована сцинтиграфия скелета (независимо от уровня ПСА).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Прогноз определяется стадией, на которой выявлен РПЖ, а также степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с I–II стадией после проведения радикального лечения (радикальной простатэктомии и лучевой терапии) составляет 70–90%, общая выживаемость — 85–97%. При выявлении РПЖ на стадии метастатического процесса средний период до прогрессирования процесса на фоне лечения составляет 24–36 мес.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено пальцевое ректальное исследование	1b	A
2.	Выполнено исследование уровня общего простатоспецифического антигена в крови	1b	A
3.	Выполнено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы	4	C
4.	Выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования	2	B
5.	Выполнено гистологическое исследование биоптатов предстательной железы	3	C
6.	Выполнена магнитно-резонансная томография малого таза с контрастированием	2	B
7.	Выполнена остеосцинтиграфия	1b	A
8.	Выполнено хирургическое лечение пациенту с локализованным раком предстательной железы	1b	A
9.	Выполнено гистологическое исследование препарата удаленных тканей	3	C
10.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	4	D

Список литературы

1. Alavi A.S., Soloway M.S., Vaidya A. et al. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial comparing 2 methods // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166. — № 4. — P. 1343–1345.
2. Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 975–980.
3. Allepus Losa C.A., Sana Velez J.I., Gil Sanz M.J. et al. Seminal vesical biopsy in prostate cancer staging // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 1407–1411.
4. Andersson S.B., Gunnarsson P.O., Nilsson T. et al. Metabolism of estramustine phosphayе (Estracyt) in patients with prostatic carcinoma // *Eur.J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* — 1981. — Vol. 6. — P. 149–154.
5. Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study // *B.J. U. Int.* — 2000. — Vol. 85. — № 6. — P. 682–685.
6. Benson M.C., Olsson C.A. Prostate specific antigen density — roles in patient evaluation and management // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 1667–1673.
7. Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990 // *Eur.J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33. — P. 1075–1107.
8. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E. et al. Palladium103 brachytherapy for prostate carcinoma // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 839–850.
9. BocconGibod L., Fournier G., Bottet P. et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 391–395; discussion 395–396.
10. BocconGibod L., Ravery V., Vordos D. et al. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions // *Urol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 1383–1385.
11. Brachman D.G., Thomas T., Hilbe J., Beyer D.C. Failure free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T12 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2000. - Vol. 48. - P. 111–117.

12. Byar D.P., Corle D.K. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies // *NCI Monogr.* — 1988. — № 7. — P. 165–170.
13. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostatespecific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* — 1992. — Vol. 267. — P. 2215–2220.
14. Catalona W.J., Beiser J.A., Smith D.S. Serum free prostatespecific antigen and prostatespecific antigen density measurements for predicning cancer in men with prior negative prostatic biopsies // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 2162–2167.
15. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151. — P. 1283–1290.
16. Catalona W.J., Smith D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomicalradical retropubic prostatectomy for prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1837–1842.
17. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging // *Urology.* — 2000. — Vol. 56. — № 2. — P. 255–260.
18. Chang A., Yeap B., Davis T. et al. Doubleblind randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 2250–2257.
19. Chodak G.W. Early detection and screening for prostatic cancer // *Urology.* — 1989. — V. 34. — Suppl. 4. — P. 10–12.
20. Chodak G.W., Thisted R.A., Gerber G.S. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer // *N.Eng. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 242–248.
21. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 37. — P. 1035–1040.
22. Cox R.L., Crawford E.D. Estrogens in the treatment of prostate cancer // *J. Urol.* — 1995. — V. 154. — P. 1991–1998.
23. Crawford E.D., Schutz M.J., Clejan S. et al. The effect of digital rectal examination on prostatespecific antigen levels // *JAMA.* — 1992. — Vol. 267. — P. 2227–2228.

24. Culig Z., Hobisch A., Cronauer M.V. et al. Androgen receptor activation in prostate tumor cell lines by insulin like growth factor 1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor // *Cancer. Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 5474–5478.
25. Davidson P.J., van den Ouden D., Schroeder F.H. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 29. — P. 168–173.
26. Davis M., Sofer M., Kim S.S., Soloway M.S. The procedure of transrectalultra- sound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 167. — № 2. — Pt. 1. — P. 566–570.
27. Debruyne F. Hormonal therapy of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* — 2002. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 4–9.
28. Decensi A.U., Boccardo F., Guarneri D. et al. Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 377–381.
29. Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 35. — P. 377–387.
30. Djavan B., Remzi M., Marberger M. Prostate biopsy: who, how and when? In: *Prostate Cancer (science and clinical practice)* J.H. Mydlo, C.J. Godec (eds.) — Elsevier Ltd, London, 2003. — P. 77–85.
31. Edwards J.E., Moore R.A. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: A systematic review of randomized trials // *BMC Urology.* — 2002. — Vol. 2. — P. 14.
32. Ekman P. Predicting pelvic lymph node involvement in patients with localized prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — Suppl. 3. — P. 60–64.
33. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1520–1525.
34. Enlund A., Pedersen K., Boeryd B., Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma // *Acta. Radiol.* — 1990. — Vol. 31. — № 6. — P. 597–600.
35. Fiveash J.B., Hanks G., Roach M. et al. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: A multiinstitutional review // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 335–342.

36. Garnick M.B. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer: results of a prospectively randomized trial // *Urology*. - 1986. - Vol. 27. - P. 21-28.
37. Gerber G.S., Chodak G.W. Routine screening for cancer of the prostate // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 329–335.
38. Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y. et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk // *J. Natl. Cancer. Inst.* - 2002. - Vol. 94. - № 5. - P. 391–398.
39. Gittes R. Carcinoma of the prostate // *N.Eng. J. Med.* - 1991. - Vol. 324. - P. 236–245.
40. Greenlee R.T., Hill-Harmon M. B., Murray T. et al. Cancer statistics, 2001 // *CA. Cancer. J. Clin.* — 2001. — Vol. 51. — P. 15–36.
41. Gronberg H., Damber L., Damber J.E. Familial prostate cancer in Sweden: A nationwide register cohort study // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77. — P. 138–143.
42. Gullionne B., Debras B., Veillon B. et al. Indications for preoperative vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 160–165.
43. Haggman M.J., Macoska J.A., Wojno K.J., Oesterling J.E. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158. — № 1. — P. 12–22.
44. Harnett D.R., Raghavan D., Caterson I. Aminoglutethimide in advanced prostate carcinoma // *Br.J. Urol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 323–327.
45. Hasan W.A., Gill I.S. Laparoscopic radical prostatectomy: current status // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 94. — P. 7–11.
46. Hautmann R.E., Sauter T.W., Wenderoth U.K. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases // *Urology*. — 1994. — Vol. 43. — P. 47–51.
47. Hedlund P.O., Henriksson P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) 5 Trial Study // *Urology*. — 2000. — Vol. 55. — P. 328–333.
48. Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J. et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1998. — Vol. 90. — №6. — P. 440–446.

49. Hodge K.K., McNeal J. E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142. — № 1. — P. 71–74; discussion 74–75.
50. Hricak H., Dooks G.C., Jeffrey R. B. et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging // *Radiology.* — 1987. — Vol. 162. — P. 331–336.
51. Issa M.M., Bux S., Chun T. et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 164. — № 2. — P. 397–399.
52. Iversen P., Tyrrell C.J., Kaisary A.V. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up // *J. Urol.* — 2000. — Nov. — Vol. 164. — № 5. — P. 1579–1582.
53. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence. The Adventist Health Study (United States) *Cancer Causes Control.* — 1998. — Vol. 9. — № 6. — P. 553–557.
54. Jensen O.M., Esteve J., Moller H., Renard H. Cancer in European Community and its member status // *Eur.J. Cancer.* — 1990. — Vol. 26. — P. 1167–1256.
55. Kjaer T.B., Nilsson T., Madsen P.O. Effect of estramustine phosphate on plasma testosterone during treatment of carcinoma of the prostate // *Urology.* — 1975. — Vol. 5. — P. 802–804.
56. Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A. et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 3352–3359.
57. Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151. — № 6. — P. 1571–1574.
58. Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K. Treatment of localized prostate cancer: radical prostatectomy and radiation therapy. In: *Prostate Cancer (2nd ed.)*. — Mosby, London, 2001. — P. 115–138.
59. Kuhn J.M., Billebaud T., Navratil H. et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide) // *N.Eng. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 413–418.

60. Kupelian P.A., Mohan D.S., Lyons J. et al. Higher than standard radiation doses (> or =72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 567–574.
61. Lee F., TorpPedersen S. T., Siders D.B. et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer // *Radiology.* — 1989. — Vol. 170. — P. 609–615.
62. Lerner S.E., Blute M.L., Lieber M.M., Zincke H. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer // *Oncology.* — 1995. — Vol. 9. — P. 379–382.
63. Link R.E., Morton R.A. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer // *Urol. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 28. — №3. — P. 491–498.
64. Lodding P., Aus G., Bergdahl S. et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 159. — P. 899–903.
65. Lundgren R., Nordle O., Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: A randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1580–1586.
66. Mettlin C., Murphy G.P., Babaian R.J. et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77. — № 1. — P. 150–159.
67. Murphy G.P., Beckley S., Brady M.F. et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone // *Cancer.* — 1983. — Vol. 51. — P. 1264–1272.
68. Nag S., Beyer D., Friedland J. et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer.
69. Nazareth I.V., Weigel N.L. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 19900–19907.
70. Oesterling J.E. PSA leads the way for detecting and following prostate cancer // *Contemp. Urol.* — 1993. — Vol. 5. — P. 60–81.
71. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — P. 860–864.

72. Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J., Lowe F.C. The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer // *JAMA*. — 1993. — Vol. 69. — P. 7–60.
73. Ohori M., Goad J.R., Wheeler T.M. et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1843–1849.
74. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // *Int.J. Cancer*. — 1993. — Vol. 54. — P. 594–606.
75. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. P. et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer // *JAMA*. — 1997. — Vol. 227. — P. 1445–1451.
76. Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q. et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years // *Urol. Clin. North. Am.* — 1993. — Vol. 20. — P. 713–725.
77. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 110–114.
78. Patel U., Rickards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation // *Br.J. Urol.* — 1994. — Vol. 74. — № 5. — P. 590–595.
79. PavoneMacaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: Final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group // *J. Urol.* — 1986. — Vol. 136. — P. 624–631.
80. Pedersen K.V., Carlson P., Varenhorst E. et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population // *B.M. J.* — 1990. — Vol. 300. — P. 1041–1044.
81. Peeling W.B. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma // *Urology*. — 1989. — Vol. 33. — P. 45–52.
82. Perez C.A. Prostate. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.)* / C.A. Perez, L.W. Brady (eds.). — Lippincott, Philadelphia, 1998. — P. 1583–1694.
83. Perez C.A., Hanks G.E., Leibel S.A. et al. Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy // *Cancer*. — 1993. — Vol. 72. — P. 3156–3159.

84. Petrylak D.P., Macarthur R.B., O'Connor J. et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgenin-dependent prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 958–967.
85. Pienta K.J., Redman B.G., Bandekar R. et al. A phase II trial of oral etoposidein hormonal refractory prostate cancer // *Urology.* — 1997. — Vol. 50. — P. 401–406.
86. Platt J.F., Bree R.L., Schwab R.E. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate // *Am.J. Roentgenol.* — 1987. — Vol. 149. — P. 315–318.
87. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 53. — P. 1097–1105.
88. Pollack J.M. Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer // *Cancer. Invest.* — 2000. — Vol. 18. — P. 66–71.
89. Pont A. Long-term experience with high dose ketokonazole therapy in patients with D2 prostate carcinoma // *J. Urol.* — 1987. — Vol. 137. — P. 902–904.
90. Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons // *BJU Int.* — 2002. — Jul. — Vol. 90. — № 2. — P. 162–173.
91. Ragde H., Korb L.J., Elgamal A.A. et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89. — P. 135–141.
92. Rassweiler J., Frede T. Robotics, telesurgery and telementoring — their position in modern urological laparoscopy.
93. Rassweiler J., Schulze M., Teber D. et al. Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes // *Curr. Opin. Urol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 75–82.
94. Ries L.A. G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al. SEER Cancer Statistics Review 1973–1995. Bethesda, MD. — National Cancer Institute, 1998.
95. Rorvik J., Halvorsen O.J., Servoll E., Haukaas S. Transrectalultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy // *Br.J. Urol.* — 1994. — Vol. 73. — № 1. — P. 65–69.
96. Scardino R.T., Abbas F., Bolla M. et al. Management of Localized and Regional Diseases. In: *Prostate Cancer.* L. Denis, G. Bartsch, S. Khoury et al. (eds.). — 2003. — P. 217–249.

97. Schellhammer P.F. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate // *Urology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 622–628.
98. Schnall M.D., Imai Y., Tomaszewski J. et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging // *Radiology*. — 1991. — Vol. 178. — P. 797–802.
99. Schroeder F.H., Whelan P., Kurth K.H. et al. Antiandrogens as mono-therapy for metastatic prostate cancer: A preliminary report of EORTC protocol 30892. In: *Recent Advances in Prostate Cancer and BPH*. — London: Parthenon, 1997. — P. 141–146.
100. Scolieri M.J., Resnick M.I. The technique of radical perineal prostatectomy // *Urol. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 28. — P. 521–533.
101. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 917–929.
102. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and metaanalysis // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 32. — P. 566–577.
103. Sharief Y., Wilson E.M., Hall S.H. et al. Androgen receptor gene mutations associated with prostatic carcinoma. — Proc 86th AACR Meeting, Toronto, Ontario, Canada, 1995. — Vol. 36 (abstr.). — P. 1605.
104. Shekarriz B., Upadhyay J., Wood D.P. Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy // *Urol. Clin. North. Am.* - 2001. - Vol. 28. - P. 639–653.
105. Shipley W.U., Zietman A.L., Hanks G.E. et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: A review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1799–1805.
106. Smith J.A., Lange R.A., Janknegt R.A. et al. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1329–1334.
107. Stanford J.L., Stephenson R.A., Coyle L.M. et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995, SEER Program, National Cancer Institute, NIH Pub., N 99–4543, Bethesda, MD, 1999.
108. Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H. et al. Family history and the risk of prostate cancer // *Prostate*. — 1990. — Vol. 17. — P. 337–437.
109. Suzuki H., Sato N., Watabe Y. et al. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 759–765.

110. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1756–1764.
111. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N.Eng. J. Med.* — 2006. — Vol. 349. — P. 213–222.
112. Tilley W.D., Buchanan G., Hickey T.E. et al. Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence // *Clin. Cancer. Res.* — 1996. — Vol. 2. — P. 227–285.
113. Trachtenberg J., Halpern N., Pont A. Ketokonazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 152–153.
114. Trapasso J.G., de Kernion J.B., Smith R.B., Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1821–1825.
115. Tyrrell C.J., Kaisary A.V., Iversen P. et al. A randomized comparison of «Casodex» (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33. — № 5. — P. 447–456.
116. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed. — Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
117. Valicenti R., Lu J., Pilepich M. et al. Survival advantage from higher dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2740–2746.
118. Veldscholte J., RisStalpers C., Kuiper G. et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 173. — P. 534–540.
119. Visakorpi T., Hyytinen E., Koivisto P. et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer // *Nature Genet.* — 1995. — Vol. 9. — P. 401–406.
120. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // *J. Urol.* — 1982. — Vol. 128. — P. 492–497.
121. Waselenko J.K., Dawson N.A. Management of progressive metastatic prostate cancer // *Oncology.* — 1997. — Vol. 11. — P. 1551–1560.

122. Waymont B., Lynch T.H., Dunn J.A. et al. Phase III randomized study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer // *Br.J. Urol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 614–620.
123. Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H., Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1565–1569.
124. Wolff J.M. Intermittent androgen ablation as a treatment for prostate cancer // *Front. Radiat. Ther. Oncol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 66–71.
125. Wolff J.M., Ittel T.H., Borchers H. et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2653–2655.
126. Wolf J.S. Jr., Cher M., Dall'era M. et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 993–999.
127. Yoshizawa K., Willett W.C., Morris S.J. et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1998. — Vol. 90. — №16. — P. 1219–1224.
128. Zelefsky M.J., Hollister T., Raben A. et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT planned permanent I125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1261–1266.
129. Zelefsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41. — P. 491–500.
130. Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1850–1857.
131. Zlotta A.R., Djavan B., Marberger M., Schulman C.C. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1315–1321.
132. Zlotta A.R., Raviv G., Schulman C.C. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 30. — № 2. — P. 249–255.

133. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N.Eng. J. Med.* — 2004, Oct 7. — Vol. 351. — №15. — P. 1502–1512.
134. Andriole G.L., Grubb R.L., Buys S.S. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310.
135. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320.
136. Hugosson J., Carlsson S., Aus G. et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial// *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11(8). P. 725–732.
137. Scholder F.H. et al. Prostate-Cancer mortality at 11 years of follow-up. *NEJM* 366 (1):981–990.
138. Andriole G.L., Crawford E.D. Grubb III R.L. et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 125–132.
139. http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf

Приложение А1. Состав рабочей группы

Алексеев Борис Яковлевич – профессор, д.м.н., заместитель директора ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» Минздрава России;

Каприн Андрей Дмитриевич – профессор, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» Минздрава России;

Колонтарев Константин Борисович – д.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова;

Матвеев Всеволод Борисович – профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Пушкарь Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, главный внештатный специалист-уролог МЗ РФ, учёный секретарь Российского общества урологов;

Раснер Павел Ильич — д.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова;

Харчилава Реваз Ревазович — к.м.н., заместитель директора учебного центра врачебной практики «PRAXI MEDICA».

Конфликт интересов

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: специалисты, имеющие высшее медицинское образование по следующим специальностям:

- урология;
- терапия;
- общая врачебная практика (семейная медицина);
- хирургия;
- анестезиология-реаниматология.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица П.1 – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1a	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1b	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2a	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2b	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или "случай-контроль" исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

Таблица П.2 – Уровни убедительности рекомендаций

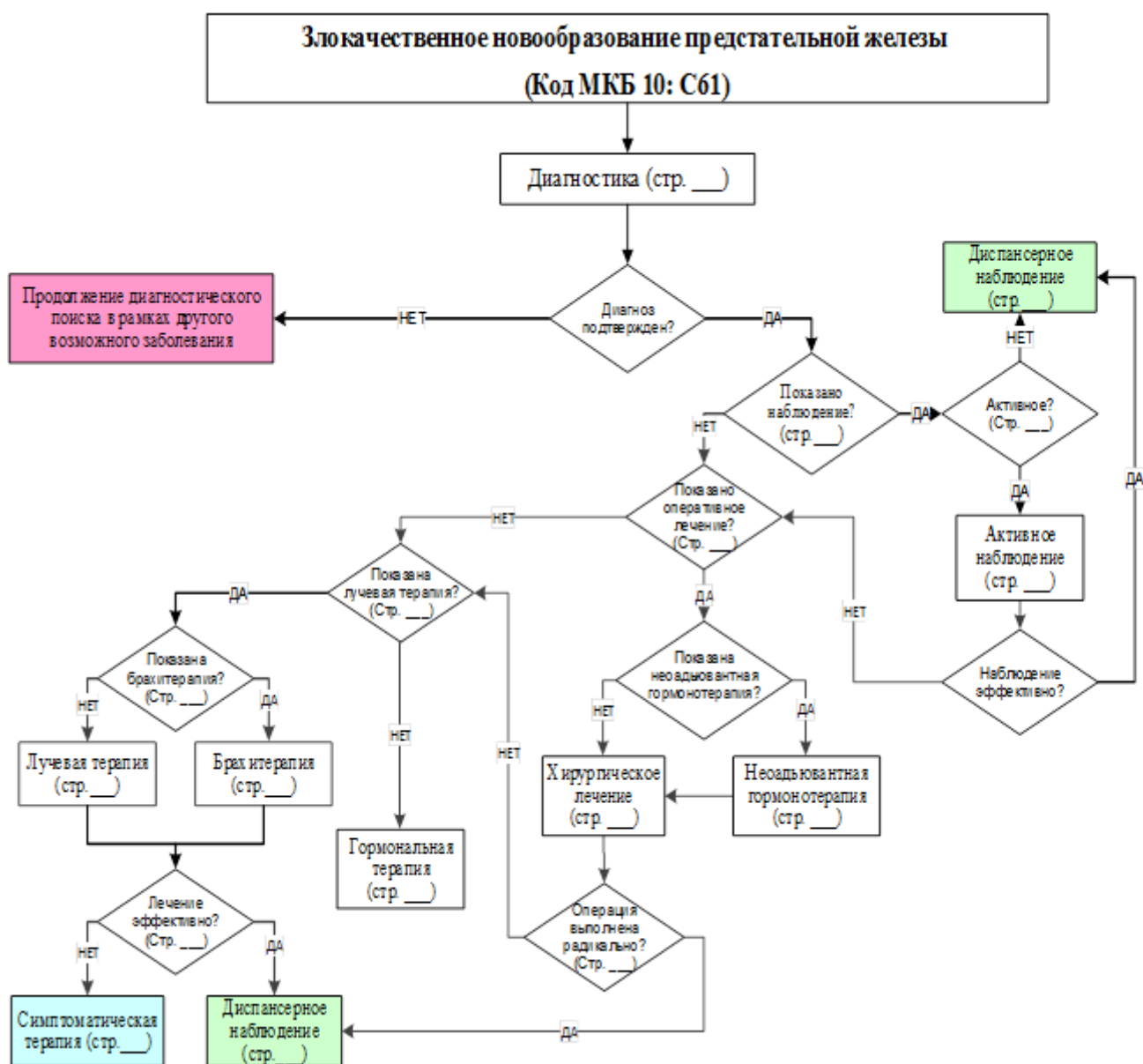
Уровень	Основания
A	Уровень доказательства 1
B	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
C	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
D	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»».
3. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»».

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Пациента информируют о клинической картине РПЖ, знакомят с различными методами лечения и их потенциальными результатами.

Следует информировать пациента о симптоматике, различных осложнениях РПЖ.

Приложение Г.

- [1] Опухоль, выявленную в одной или обеих долях при биопсии, но не пальпируемую и не визуализируемую, классифицируют как T1c.
- [2] Инвазия опухоли в верхушку или в капсулу (но не за пределы капсулы) предстательной железы классифицируют как T2, но не как T3.
- [3] Регионарные лимфатические узлы — лимфатические узлы полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на определение символа N.
- [4] При выявлении более одной локализации метастазов используют более распространённый символ.
- [5] При определении оПСА и свПСА использовались калибраторы Hybritech и ВОЗ.
- [6] При определении ПСА и свПСА использовали калибровку Hybritech и ВОЗ.
- [7] Для соответствия критериям КР РПЖ необходимо либо отменить антиандрогены, либо провести 2-ю линию ГТ.
- [8] Прогрессия или появление 2 образований и более в костях при проведении остеосцинтиграфии или в мягких тканях по критериям RECIST при диаметре поражённых ЛУ >2 см.