

Общая информация

Краткое описание

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 21 ноября 2022 года
Протокол №174

Рак предстательной железы – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия альвеолярно-клеточных элементов предстательной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Код МКБ-10:

C61	Злокачественное новообразование предстательной железы
-----	---

Дата разработки / пересмотра протокола: 2015г. (пересмотр 2018г., 2022 г.)

Сокращения, используемые в протоколе:

АДТ	андроген-депривационная терапия
ВУПСА	время удвоения простатоспецифического антигена
ГЧРПЖ	гормон-чувствительный рак предстательной железы
ГТ	гормональная терапия
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	<i>желудочно-кишечный тракт</i>
КРРПЖ	кастрационно-резистентный рак предстательной железы
КТ	компьютерная томография
ЛГРГ	лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон
ЛТ	лучевая терапия
ЛФК	лечебная физическая культура
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	магнитно-резонансная томография
МНН	<i>Международное непатентованное наименование</i>
мКРРПЖ	метастатический кастрационно-резистентный рака предстательной железы
мГЧРПЖ	метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы
нмКРРПЖ	неметастатический кастрационно-резистентный рака предстательной железы
ОЗМ	острая задержка мочеиспускания
ОПЖ	ожидаемая продолжительность жизни
ОВ	общая выживаемость
ПСА	простатоспецифический антиген

ПЭТ/КТ	позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ПИН	простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПРИ	пальцевое ректальное исследование
ПСМА	простатспецифический мембранный антиген
ПЖ	предстательная железа
РПЖ	рак предстательной железы
РПЭ	радикальная простатэктомия
РФП	радиоактивный фармацевтический препарат
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарная очаговая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТЛАЭ	тазовая лимфаденэктомия
ТПИ	трансректальное пальцевое исследование
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР	трансуретральная резекция предстательной железы
УД	уровень доказательности
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФУЗ-MPT	фокусированный ультразвук под контролем MPT
ХТ	химиотерапия
HIFU	высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (High-Intensity Focused Ultrasound)
IMRT	лучевая терапия с модуляцией интенсивности (Intensive Modulated Radiation Therapy)
PHI	индекс здоровья простаты (Prostate Health Index)
TNM	Классификация злокачественных новообразований (tumor, nodus, metastasis)
ISUP	Международного общества уропатологов (International Society of Urological Pathology)
SABR	стереотаксическая аблативная лучевая терапия (stereotactic ablative radiotherapy)
CHAARTED	Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Пользователи протокола: онкологи, урологи, радиологи, терапевты, врачи общей практики, хирурги.

Категория пациентов: взрослые.

Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (+ +) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (+ +) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (+ +) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (+ + или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

Классификация

Классификация [3-5,8]:

Гистологическая классификация [3, 4]:

- Аденокарцинома (мелкоацинарная, протоковая, крупноацинарная, крибриформная, солидная или трабекулярная и прочие);
- Переходно-клеточный рак;
- Плоскоклеточный рак;
- Саркоматоидный;
- Недифференцированный рак.

Классификация РПЖ по категориям TNM8 (2017 г.) приведена в таблице 1 [4,5]:

Таблица 1. Классификация РПЖ по категориям TNM8 (2017 г.)

T – Первичная опухоль	TX	Первичная опухоль не может быть оценена
	T0	Отсутствие признаков первичной опухоли
	T1	Опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами
	T1a	Опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани
	T1b	Опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани
	T1c	Опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (при высоком уровне ПСА)
	T2	Опухоль ограничена предстательной железой или распространяется в капсулу
	T2a	Опухоль поражает половину одной доли или меньше
	T2b	Опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли
	T3	Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы
	T3a	Опухоль распространяется за пределы капсулы, включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря
	T3b	Опухоль распространяется на семенной пузырек (или оба пузырька)
	T4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы / стенки таза, мочевой пузырь, прямую кишку)
N – Регионарные лимфатические узлы	NX	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
	N0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
	N1	Есть метастазы в регионарных лимфатических узлах

M – Отдаленные метастазы	MX	Определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным
	M0	Признаки отдаленных метастазов отсутствуют
	M1	Отдаленные метастазы
	M1a	Метастазы в нерегионарных лимфоузлах
	M1b	Метастазы в костях
	M1c	Есть отдаленные метастазы

Морфологическая классификация по шкале Глисона [8]

Применима только для аденокарцином. По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале, где 1 балл – наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов – наиболее низкодифференцированная опухоль. Индекс Глисона является суммой степени дифференцировки желез основного по распространенности компонента опухоли и степени дифференцировки желез второго по распространенности компонента опухоли (от 2 до 10 баллов). Классификация Глисона имеет особое прогностическое значение для оценки результатов лечения РПЖ.

Таблица 2. Группы степени злокачественности рака предстательной железы Международного общества уропатологов (ISUP) 2014 г.

Группа ISUP	Индекс Глисона
1	2–6
2	7 (3 + 4)
3	7 (4 + 3)
4	8 (4 + 4 или 3 + 5 или 5 + 3)
5	9–10

Таблица 3. Стратификация риска прогрессирования РПЖ

Риск	Характеристика		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг / мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50 % опухоли в каждом, плотность ПСА 1 < 0,15 нг / мл / см3		
Низкий	T1–2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг / мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг / мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50 % позитивных столбцов
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50 % позитивных столбцов
Высокий	T3a или группа градации 4–5 или ПСА > 20 нг / мл		
Очень высокий	T3b–T4 или первичный паттерн Глисона 5 или > 4 биопсийных столбцов с группой градации 4–5		

Диагностика

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [5-16,73]:

Диагностические критерии:

Критерии первичной диагностики и последующего стадирования РПЖ базируется на данных:

- Анамнеза;
- Физикального осмотра;
- Результатах инструментальных и лабораторных методов исследований;
- Патоморфологическом заключении.

Жалобы и анамнез [5, 7]:

- На начальных стадиях – бессимптомно;
- При новообразовании в пределах предстательной железы - ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, стрессовое недержание мочи;
- При местным прогрессировании опухоли - гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боль в надлобковой области и промежности.
- При появлении метастазов - боль в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отек нижних конечностей (лимфостаз), параплегия (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

В анамнезе у пациентов с РПЖ следует выявлять наследственные и этиологические факторы риска.

Физикальный осмотр [9, 10]:

Трансректальное пальцевое исследования (ТПИ), при котором можно обнаружить [УД-В]:

- один или несколько ограниченных узловых образований;
- асимметрия железы с нечеткими очертания;
- практически всегда подвижная слизистая оболочка прямой кишки;
- симптом «бычьих рогов»: тяжи инфильтрата, распространяющегося от верхнего края предстательной железы по направлению к семенным пузырькам;
- в запущенных случаях - каменной плотности, перекрывающая просвет прямой кишки, верхняя граница которой недосыгаема для пальца.

Лабораторные исследования [5 - 8]:

- Общий анализ крови – в начальных стадиях изменений нет. В более поздних стадиях наиболее характерно наличие анемии, разной степени выраженности; лейкоцитоз, повышение СОЭ;
- Общий анализ мочи – макро- или микрогематурия; незначительное увеличение белка, лейкоцитурия, бактериурия. Изменения в анализе могут отсутствовать;
- Биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза) – позволяют выявить осложнения в виде развития признаков почечной недостаточности, сопутствующей патологии;
- Коагулограмма – могут быть нарушения свертываемости крови;
- Определение уровня ПСА в сыворотке крови – отмечается повышение показателя выше 4 нг/мл;
- Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA1, BRCA2, ATM). Показано пациентам с отягощенным наследственным анамнезом (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы и рак предстательной железы у близких родственников) или при диагностировании рака предстательной железы у пациента в возрасте ≤ 55 лет;
- Тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — при подозрении на синдром Линча или при наличии данного синдрома у кровных родственников.

Инструментальные исследования [5-8]:

Лучевая диагностика РПЖ [5 – 8,11 – 16,73]:

Трансректальное ультразвуковое исследование:

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на РПЖ с целью выявления патологических участков в предстательной железе и повышения точности трансректальной биопсии предстательной железы [11-15, УД-С];
- Типичная эхографическая картина - гипоехогенные очаговые зоны в периферических отделах предстательной железы. При увеличении размеров опухолевых очагов возможны гипо- и гиперэхогенные участки. 37,6 % опухолей предстательной железы, диагностированных при биопсии, представлены изоэхогенными участками при ТРУЗИ [11, 15];

- Не рекомендуется рутинное применение дополнительных к ТРУЗИ методик: соноэластографии, УЗИ с контрастированием, гистосканирования предстательной железы из-за недостаточности доказательной базы [16, УД-С];

- Не рекомендовано всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение ТРУЗИ для определения распространенности первичной опухоли [73, УД-С].

МРТ и КТ [5-8]:

- Рекомендовано в целях оценки распространенности первичной опухоли и в сомнительных случаях по результатам остеосцинтиграфии [УД-В];

- Применение динамической магнитно-резонансной простатовезикулографии с контрастным усилением и эндоректальной магнитной катушкой повышает точность стадирования на 16 %;

- Не рекомендовано выполнение КТ предстательной железы для стадирования процесса [УД-С];

- Пациентам с метастазами в лимфоузлах таза показана КТ / МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием и рентгенография органов грудной клетки;

- При выявлении рентгенографических изменений легочной ткани показана КТ органов грудной полости, при подозрении на увеличение внутригрудных лимфоузлов — КТ органов грудной полости с контрастированием.

Остеосцинтиграфия [5-8]:

- Рекомендована при наличии неблагоприятных факторов риска (ПСА 20 нг/м и опухоли 4 или 5 по Глиссону) и клинических признаков костного метастазирования для выявления метастазов в костях;

- Пациентам с повышенным накоплением РФП выполняется рентгенография или КТ или МРТ костей.

ПЭТ/КТ [5-8]:

- ПЭТ/КТ с 11С-холином не рекомендовано для рутинного применения при первичном стадировании для определения наличия лимфогенных метастазов из-за сопоставимой чувствительности с мультипараметрической МРТ [УД-В];

- Рекомендовано в сомнительных случаях по результатам остеосцинтиграфии [УД-С];

- ПЭТ/КТ с ПСМА обладает значительно большей специфичностью и чувствительностью в сравнении с традиционными методами диагностики у пациентов с высоким риском. Место для рутинного использования в клинической практике не определено [УД-С].

Прицельная биопсия предстательной железы [5]:

- Окончательный диагноз основывается на результатах пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования;

- ТРУЗИ является основным методом визуального контроля за выполнением пункционной биопсии для прицельного получения проб ткани из предполагаемых опухолевых очагов;

- Возможно выполнение биопсии простаты под МРТ-наведением.

- Для достаточной информативности биопсия носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1–2 мм и длиной 17–20 мм;

- При аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глиссона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы;

- При простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени;

- При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно через 3–6 месяцев;

- Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом должны быть обследованы с целью определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM.

Показания для консультации узких специалистов:

- **консультация кардиолога** – пациентам старше 50 лет и все пациентам при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии;
- **консультация гастроэнтеролога** – для лечения сопутствующих заболеваний органов ЖКТ;
- **консультация невропатолога и/или нейрохирурга** – при наличии болевого синдрома, метастазов в позвоночник или других заболеваниях центральной либо периферической нервной системы;
- **консультация торакального хирурга** – при наличии метастазов в легкие;
- **консультация нефролога** – при наличии острого или хронического почечного повреждения;
- **консультация эндокринолога** – при наличии эндокринных заболеваний.

Диагностический алгоритм [5 - 8]:

Алгоритм диагностики пациентов с РПЖ определяется в зависимости от группы риска, отражающей прогноз пациентов, и риска регионарных метастазов.

Алгоритм лучевой диагностики РПЖ в соответствии с группами риска представлен в таблице 4.

Таблица 4. Алгоритм лучевой диагностики пациентов с РПЖ в зависимости от риска прогрессирования РПЖ

Риск	Характеристика			Метод лучевой диагностики
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг / мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50 % опухоли в каждом, плотность ПСА 1 < 0,15 нг / мл / см ³			Дополнительное обследование не показано
Низкий	T1–2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг / мл			Дополнительное обследование не показано
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг / мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50 % позитивных столбцов	КТ / МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10 %
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50 % позитивных столбцов	Остеосцинтиграфия КТ / МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10 %
Высокий	T3a или группа градации 4–5 или ПСА > 20 нг / мл			Остеосцинтиграфия КТ / МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10 %
Очень высокий	T3b–T4 или первичный паттерн Глисона 5 или > 4 биопсийных столбцов с группой градации 4–5			Сканирование костей КТ / МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10 %

Дифференциальный диагноз

Таблица 5. Дифференциальный диагноз РПЖ

-	Хронический простатит	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	РПЖ
ТПИ	Чаще всего железа обычных размеров или слегка увеличена, эластической консистенции,	Наиболее характерно: мягко/тугоэластическая, увеличена в размере, как правило симметрична, междолевая	Возможны следующие изменения в зависимости от распространенности процесса: без изменений в начальной

	слизистая прямой кишки над железой подвижна, при воспалении отечна, болезненна; В следствии хронического процесса могут пальпироваться участки уплотнения.	бороздка сглажена, слизистая прямой кишки над железой подвижна	стадии; наличие плотных участков; асимметрия железы; деревянистая плотность, отсутствие подвижности слизистой прямой кишки над железой или ее инфильтрация; явный опухолевый узел, иногда прорастающий в прямую кишку
ТРУЗИ	Норма, или наличие единичных экзогенных отражений, кальцинатов, неровность контуров, снижение экзогенности.	Увеличение размеров, гиперплазия переходных зон, наличие анэхогенных участков, кальцинатов.	Наличие опухолевых узлов в одной или обеих долях с неправильными, нечетким контурами, гипоехогенной структуры, иногда с гиперэхогенными включениями практически у 1/3 пациентов прямые ультразвуковые признаки опухолевого поражения выявить не удается, за счет изоэхогенной структуры опухоли.
ПСА*	В основном ПСА бывает в пределах условной нормы (от - до 4 Нг/мл). В редких случаях может повышаться до 10 Нг/мл. Но в случае повышенного значения обязательно проведение дополнительных** методов обследования, с целью раннего выявления С-г простаты.	Может быть слегка повышенным, в основном за счет фракции свободного ПСА. При значении ПСА в «серой зоне» (4-10Нг/мл)*, помогает проведение углубленной диагностики, включая исследование на РНІ, при наличии иммунохимического анализатора; при отсутствии дополнительные обследования**.	РПЖ может быть диагностирован при любом уровне ПСА. Чем выше ПСА тем выше вероятность РПЖ. При уровне ПСА>50 Нг/мл вероятность метастаз очень высокая, при ПСА>100Нг/мл практически всегда имеются метастазы

*используются значения, определенные на иммунохимическом анализаторе по калибровке Hybritech; ** Дополнительные методы обследования включают совокупность методов – ТПИ, ТРУЗИ, скорость нарастания ПСА, соотношение свободного к общему ПСА; МРТ малого таза. При появлении на основании вышеуказанных данных обследований на подозрение РПЖ, либо при наличии ПСА>10Нг/мл, показана многоточечная биопсия простаты.

Лечение (амбулатория)

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [5-8]

Тактика лечения [5-8]:

План лечения РПЖ обсуждается мультидисциплинарной группой на базе специализированных центров и должен учитывать:

- Распространенность опухолевого процесса (клиническая стадия течения заболевания);
- Объективное состояние пациента;
- Прогноз основного заболевания;
- Сопутствующую патологию;
- Пожелания пациента.

Методы и алгоритм лечения [5-8]:

В лечении РПЖ применяются следующие методы:

- Отсроченное лечение;
- Активное наблюдение;
- Выжидательная тактика;
- Медикаментозная терапия;
- Лечение сопутствующих заболеваний;
- Паллиативное (симптоматическое) лечение.

Алгоритм выбора лечения РПЖ зависит от клинической стадии и риска прогрессирования РПЖ (таблица 6)

Таблица 6. Алгоритм выбора лечения РПЖ в зависимости от риска прогрессирования

Риск	Характеристика	Ожидаемая продолжительность	Вид лечения
------	----------------	-----------------------------	-------------

				жизни / симптомы		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг / мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50 % опухоли в каждом, плотность ПСА 1 < 0,15 нг / мл / см ³			1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50 % позитивных столбцов	≥ 10 лет	
					10–20 лет	Активное наблюдение
					< 10 лет	Выжидательная тактика
Низкий	T1–2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг / мл				≥ 10 лет	Активное наблюдение <i>или</i> ДЛТ <i>или</i> брахитерапия <i>или</i> РПЭ
					< 10 лет	Выжидательная тактика
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг / мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50 % позитивных столбцов	≥ 10 лет	Активное наблюдение <i>или</i> ДЛТ <i>или</i> брахитерапия <i>или</i> РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ % ¹	
				< 10 лет	ДЛТ <i>или</i> брахитерапия <i>или</i> выжидательная тактика (метод выбора)	
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50 % позитивных столбцов	≥ 10 лет	РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ % ¹ <i>или</i> ДЛТ <i>или</i> брахитерапия ± АД 4 мес.	
				< 10 лет	ДЛТ <i>или</i> брахитерапия ± АД 4 мес. <i>или</i> выжидательная тактика (метод выбора)	
Высокий и очень высокий	T3a или группа градации 4–5 <i>или</i> ПСА > 20 нг / мл			≥ 5 лет <i>или</i> есть симптомы	ДЛТ с АДТ 1,5–3 год <i>или</i> ДЛТ + брахитерапия с АДТ 1,5–3 года <i>или</i> РПЭ с ТЛАЭ ¹	
				< 5 лет <i>или</i> нет симптомов	Выжидательная тактика <i>или</i> АДТ <i>или</i> ДЛТ	

РПЭ — радикальная простатэктомия; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия.

¹ При pT3a-b или R + и неопределяемом ПСА — начальное наблюдение с отсроченной ДЛТ до момента повышения ПСА.; при pN + — адъювантная ДЛТ с АДТ.

Немедикаментозное лечение: нет.

Медикаментозное лечение: смотрите Стационарный уровень.

Хирургическое лечение: нет.

Дальнейшее ведение [5-8]:

Рекомендации по активному наблюдению:

- Данный терапевтический подход предполагает отсутствие лечения, и вместо этого требует регулярное наблюдение за пациентами и назначения терапии на заранее установленных этапах прогрессирования [УД-В];
- Активное наблюдение рекомендовано пациентам групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет [УД-В];
- При проведении динамического наблюдения основываются на данных ТПИ, контроле уровня и динамики ПСА и МРТ таза с контрастированием. Оптимальное время при проведении контрольного обследования не установлено, но должно быть не реже чем 1 раз в год, для ПСА каждые 6 месяцев [УД-В];
- В зависимости от динамики ПСА и результатов МРТ требуется выполнение повторной биопсии [УД-В];
- Показанием к началу радикального лечения следует считать выявление признаков прогрессии заболевания (аденокарцинома группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате) [УД-В].

Рекомендации по выжидательной тактике:

- Данный терапевтический подход предполагает отказ от немедленного лечения пациента или активного обследования [УД-А];
- Показанием к началу радикального лечения является появление симптомов заболевания [УД-А];
- Показана пациентам групп очень низкого, низкого и промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет и групп высокого и очень высокого риска, не имеющих симптомов РПЖ, с ожидаемой продолжительностью жизни < 5 лет [УД-А].

Таблица 7. Критерии активного наблюдения и выжидательной тактики [5]

-	Активное наблюдение	Выжидательная тактика
Цель лечения	Излечение	Паллиация
Наблюдение	Заранее установленная схема	Зависит от пациента
Оценка/используемые маркеры	ТПИ, уровень ПСА, повторная биопсия, МРТ	Заранее не определены
Ожидаемая продолжительность жизни	> 10 лет	< 10 лет
Цель	Минимизировать осложнения, связанные с лечением, без ухудшения выживаемости	Минимизировать осложнения, связанные с лечением
Комментарии	Только для пациентов с РПЖ низкого риска	Можно использовать у пациентов с РПЖ любой стадии

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе: смотрите Стационарный уровень.

Лечение (стационар)

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [5-8, 13, 17-72, 85,86]

Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы): нет.

Тактика лечения [5-8]:

План лечения РПЖ обсуждается мультидисциплинарной группой на базе специализированных центров и должен учитывать:

- Распространенность опухолевого процесса (клиническая стадия течения заболевания);
- Объективное состояние пациента;
- Прогноз основного заболевания;
- Сопутствующую патологию;
- Пожелания пациента.

Методы и алгоритм лечения [5-8]:

В лечении РПЖ применяются следующие методы:

- Хирургическое лечение;
- Лучевая терапия;
- Медикаментозная терапия;
- Лечение сопутствующих заболеваний;
- Паллиативное (симптоматическое) лечение.

Алгоритм выбора лечения РПЖ зависит от клинической стадии и риска прогрессирования РПЖ (смотреть таблицу 6).

Хирургическое лечение [5 - 8]:

Радикальная простатэктомия:

- Рекомендована пациентам с *очень низким риском* прогрессирования и ОПЖ ≥ 20 лет, с *низким и промежуточным риском* — с ОПЖ ≥ 10 лет, *высоким и очень высоким риском* при наличии симптомов или ОПЖ ≥ 5 лет [УД-А];
- Рекомендовано выполнять расширенную тазовую лимфаденэктомию (ТЛА при проведении РПЭ при риске метастатического поражения лимфоузлов $> 5\%$ [УД-В];
- Рекомендовано выполнять нервосберегающую РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ с низким риском экстракапсулярной инвазии опухоли и сохранной эректильной функцией [УД-С];
- Рекомендовано выполнять РПЭ пациентам с клинически определяемыми метастазами в лимфоузлах (cN1) только в рамках клинических исследований [УД-В];
- Не рекомендовано проведение неoadъювантного гормонального лечения перед РПЭ, так как оно не влияет на результаты лечения и исходы у пациентов [УД-А];
- У пациентов с РПЖ стадии T1–T2 не рекомендуется проводить короткие (3 месяца) или длительные (9 месяца) курсы неoadъювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг гормона [УД-А];
- Пациентам с местным рецидивом после ДЛТ, незначительной сопутствующей патологией с целью локального контроля опухоли рекомендуется выполнение спасительной РПЭ в высокоспециализированных медицинских центрах [УД-А];
- Использование лапароскопического и лапароскопического робот-ассистированного доступов не снижает выживаемость, уменьшая сроки реконвалесценции и функционального выздоровления [УД-А];
- При выявлении морфологических факторов риска прогрессирования в препарате, полученном во время РПЭ — прорастание опухоли через капсулу простаты (pT3a), в семенные пузырьки (pT3b), категории pN0 и ПСА после РПЭ $< 0,1$ нг / мл — показано динамическое наблюдение с отсроченной ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию) до момента повышения ПСА [УД-В];
- Для спасительного локального лечения местного рецидива после ДЛТ (T1-T2N0M0 с ОПЖ > 10 лет, ПСА < 10 нг / мл, ВУ ПСА > 10 мес., отсутствие признаков метастазирования по данным визуальных методов исследования) рекомендуется РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, HIFU как альтернатива АДТ [УД-С].

Альтернативные (экспериментальные) методы локального лечения РПЖ [5,85]

Криоабляция предстательной железы [5]:

- Применяется для воздействия на всю ПЖ в рамках спасительной терапии [УД-С];
- Основные осложнения включают эректильную дисфункцию (18%), недержание мочи (2–20%), ректальную боль или кровотечение (3%) и образование ректоуретральных свищей (0–6%) [85];
- Отсутствие проспективных сравнительных клинических исследований, не позволяет рекомендовать криоабляцию в качестве полноценной альтернативы радикальным методам лечения [85].

HIFU-терапия [5]:

- Применяется в рамках спасительной терапии и проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении или положении на спине [УД-С];
- Основные осложнения включают острую задержку мочеиспускания (10%), эректильную дисфункцию (23%), стриктуры уретры (8%), ректальную боль или кровотечение (11%), образование ректоуретральных свищей (0–5%) и недержание мочи (10%) [85];
- К недостаткам метода относится сложность достижения полной абляции ПЖ, особенно при размере более 40 см³, и наведения на опухоли, локализованные в передней доле ПЖ;
- Отсутствие проспективных сравнительных клинических исследований, не позволяет рекомендовать HIFU-терапию в качестве полноценной альтернативы радикальным методам лечения [85].

Абляция ФУЗ-МРТ [5,85]:

- Может рассматриваться к применению в рамках первичного лечения или спасительной терапии [УД-С];
- Показана пациентам с низким риском (T1c-T2a, N0, M0) и отсутствием необходимости в неотложной радикальной терапии [УД-С];
- Отсутствие проспективных сравнительных клинических исследований, не позволяет рекомендовать абляцию ФУЗ-МРТ в качестве полноценной альтернативы радикальным методам лечения [85].

Лучевая терапия [5 - 8]:

Лучевая терапия - один из основных методов лечения РПЖ, применяется как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания.

Рекомендации по лучевой терапии включают:

ДЛТ показана пациентам *очень низкого риска* с ОПЖ ≥ 20 лет, *низкого риска* с ОПЖ ≥ 10 лет, *промежуточного*, *высокого* и *очень высокого* риска прогрессирования [УД-С];

- Рекомендованы к применению следующие виды конформной ДЛТ: 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), с визуальным контролем (IG-IMRT) [УД-В];
- Рекомендовано режим конформной лучевой терапии определять исходя из групп риска прогрессирования РПЖ [УД-С];

- *Низкий риск* – проведение конформной лучевой терапии в СОД 74–78 Гр. В объем облучения включают предстательную железу (\pm семенные пузырьки). Облучение лимфатических узлов таза и/или проведение гормональной терапии не показано.

- *Промежуточный риск* – проведение конформной лучевой терапии в СОД 74–78 Гр в сочетании с неoadъювантной, сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 4–6 месяцев). В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки.

- *Высокий риск* – проведение конформной лучевой терапии в СОД 74–81 Гр в сочетании с неoadъювантной, сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 24–36 месяцев). В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки.

- При отсутствии возможности выполнения конформной (3D) ДЛТ рекомендовано проведение ДЛТ с использованием 2D планирования (конвенциональная), при которых предстательная железа и семенные пузырьки идентифицируются, исходя из анатомического строения окружающих органов [УД-А];
- При наличии опухоли по краю хирургического разреза (R +) у пациентов с категорией pN0 возможно применение двух лечебных опций: немедленная или отсроченная до момента повышения ПСА ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию) [УД-С];
- При наличии определяемого ПСА ($\geq 0,1$ нг / мл) после РПЭ рекомендуется немедленная ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию) [УД-А];
- Проведение адъювантной АДТ увеличивает общую выживаемость больных с промежуточным, высоким и очень высоким риском прогрессирования, получающих лучевую терапию [УД-А];
- Назначение сочетанной АДТ (6 мес.) с ДЛТ определяется уровнем ПСА и рекомендуется при уровне ПСА $> 0,6$ нг / мл на момент назначения ДЛТ [УД-А];
- Для пациентов с категорией pN + рекомендуется адъювантная ДЛТ в комбинации с АДТ (1,5–3 года) [УД-А];
- Брахитерапия – метод введения в ткань предстательной железы радиоактивных изотопов (¹²⁵I, ¹⁰³Pd, или ¹⁹²Ir), показана пациентам *очень низкого риска* с ОПЖ ≥ 20 лет, *низкого риска* с ОПЖ ≥ 10 лет и *промежуточного риска* прогрессирования [УД-С];
- При *высоком* и *очень высоком* риске прогрессирования РПЖ с симптомами или ОПЖ ≥ 5 лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с ДЛТ [УД-С];
- Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью метастатического процесса (не более 3-х метастазов в костях при отсутствии висцеральных метастазов) показана ДЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20

фракциях в течение 4 недель или СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 нед.) [УД-С];

- ДЛТ метастазов в костях или лимфоузлах (не более 3-х очагов) с использованием методики аблационной лучевой терапии (SABR) отсрочивает необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые отказываются от АДТ [УД-С].

Рекомендации по паллиативной лучевой терапии включают:

- Рекомендуется паллиативная ЛТ при наличии распространенной стадии заболевания с целью улучшения качества жизни (уменьшение дизурической симптоматики, болевого синдрома, гематурии) [УД-А];
- Режим облучения: РОД 2–3 Гр (ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД, эквивалентной 50 Гр).
- Рекомендуется симптоматическая ТТ в целях купирования или уменьшения проявлений заболевания (болевого синдром при метастатическом поражении костей скелета) и улучшения качества жизни [УД-А];
- Режим облучения: РОД 8 Гр (однократно); РОД 5 Гр (через день, 5 фракций, до СОД 25 Гр); РОД 4 Гр (ежедневно, 5 раз в неделю, 5–6 фракций, до СОД 20–24 Гр); РОД 3 Гр (ежедневно, 5 раз в неделю, 10 фракций, до СОД 30 Гр).

Немедикаментозное лечение [7]:

До начала лечения:

- Рекомендуется проведение ЛФК, психологической и нутритивной поддержки с целью ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции и снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения РПЖ [УД -А];
- Рекомендуется тренировка дыхательных мышц перед хирургическим лечением у пациентов с высоким риском развития легочных осложнений для снижения послеоперационных легочных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре [УД -А].

В послеоперационном периоде:

- Рекомендуется ранняя реабилитация (включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1–2 суток после операции) [УД -А];
- Для устранения болевого синдрома рекомендуется физическая реабилитация (ЛФК), лечение положением, психологические методы коррекции боли (релаксация), чрескожная электростимуляция, акупунктура [УД -С];
- Рекомендовано пациентам после радикального хирургического лечения выполнять тренировку мышц тазового дна [УД-С];
- Пациентам, которым проводится системное лечение, рекомендуется изменение образа жизни с умеренными аэробными физическими нагрузками, контроль массы тела, психологическое консультирование [УД-С].

Медикаментозное лечение [5 – 8,13, 17-72, 86]:

К системной лекарственной терапии РПЖ относится гормональная терапия, химиотерапия и радионуклидная терапия. Выбор терапевтической опции зависит от клинической стадии и риска прогрессирования РПЖ.

Рекомендации по лекарственной терапии неметастатического РПЖ [5 - 8]:

- Подходами к ведению больных неметастатическим РПЖ, рекомендованными в клинической практике, являются активное наблюдение, РПЭ, лучевая терапия, андроген-депривационная терапия (АДТ) и выжидательная тактика [УД-А];
- Выбор метода осуществляется индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов, объемом предстательной железы и наличием симптомов [УД-А];
- Проведение адъювантной АДТ увеличивает общую выживаемость больных с промежуточным, высоким и очень высоким риском прогрессирования, получающих лучевую терапию [УД-А];
- Адъювантной АДТ рекомендуется в течение 4–6 мес. пациентам с неблагоприятным промежуточным риском, и в течение 1,5–3 лет — пациентам с высоким и очень высоким риском прогрессирования [УД-В];
- Для проведения АДТ необходимо использовать медикаментозные методы кастрации [УД-А];

- Монотерапии бикалутамидом (150 мг/сут.) допустима у пациентов с противопоказаниями к назначению агонистов ЛГРГ [УД-С];
- Хирургическая кастрация в качестве адъювантной АДТ не рекомендована [УД-С];
- Возможно рассматривать АДТ для лечения пациентов с *высоким* и *очень высоким* риском прогрессирования и ОПЖ < 5 лет. В данном случае для проведения АДТ возможно использование медикаментозной или хирургической кастрации или монотерапии бикалутамидом (150 мг / сут.) [УД-С];
- Для спасительного локального лечения местного рецидива после ДЛТ (Т1-Т2N0M0 с ОПЖ > 10 лет, ПСА < 10 нг / мл, ВУ ПСА > 10 мес., отсутствие признаков метастазирования по данным визуальных методов исследования) рекомендуется АДТ как альтернатива РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, HIFU [УД-С].

Рекомендации по лекарственной терапии метастатического ГЧРПЖ [8]:

Выбор терапевтического подхода зависит от степени распространенности опухолевого процесса (см. таблицу 8) [8].

Таблица 8. Степень распространенности опухолевого процесса [8]:

Степень распространенности опухолевого процесса	Характеристика
Низкая	незначительный объем поражения; отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);
Высокая	значительный объем поражения; наличие висцеральных метастазов и / или множественные (> 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз — вне костей таза или позвоночника.

Таблица 9. Рекомендации по проведению терапии у больных с метастатическим ГЧРПЖ [5, 7, 13, 17-40]:

Рекомендации	УД
У пациентов со стадией М1 с наличием симптомов рекомендована немедленная системная терапия, направленная на облегчение симптомов и уменьшение риска потенциальных серьезных осложнений прогрессирующего заболевания (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточника) [17, 18]	А
У пациентов с первыми признаками компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией рекомендовано применение антагонистов ЛГРГ [17, 18]	В
Хирургическое лечение и/или ЛТ показаны пациентам с РПЖ стадии М1 и угрозой таких осложнений, как компрессия спинного мозга или патологические переломы [19 - 22]	В
Бессимптомным пациентам со стадией М1 показана ранняя системная терапия для увеличения выживаемости, удлинения периода времени до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессированием РПЖ [17, 18]	А
Хорошо информированным пациентам со стадией М1 при отсутствии симптомов опухоли возможно проведение отсроченной АДТ, поскольку она уменьшает побочные эффекты лечения, при условии, что пациент находится под тщательным наблюдением [17, 18]	А
Пациентам со стадией М1, которые получают аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки» [23 - 28]	А
Пациентам со стадией заболевания М1 монотерапия антиандрогенами не рекомендуется [28]	А

Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии М1 показана ГТ в комбинации с ХТ (доцетакселом), при условии отсутствия противопоказаний к ХТ [29 - 32]	A
АДТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном, апалутамидом или энзалутамидом показана всем пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, у которых нет противопоказаний к этим препаратам [33 – 35]	A
АДТ в комбинации с ЛТ на область предстательной железы показана пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии М1 и небольшим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED [36]	B
Комбинация АДТ с любым методом местного лечения (ЛТ/РПЭ) не показана пациентам с РПЖ стадии М1 и большим объемом метастатических очагов вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения) [36, 37]	C
Если пациенты не подходят или отказываются от АДТ в комбинации с доцетакселом, абиратерона ацетатом с преднизолоном, апалутамидом, энзалутамидом или ЛТ, показана АДТ с возможным добавлением антиандрогенов [13, 28, 38]	C
Интермиттирующая терапия показана только высоко мотивированным пациентам с бессимптомным мГЧРПЖ и с хорошим биохимическим ответом после индукционного периода [39, 40]	A

Рекомендации по лекарственной терапии неметастатического КРРПЖ [5, 7, 41,42]:

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению биохимического прогрессирования. Приблизительно у одной трети из этих пациентов в течение двух лет возникнут костные метастазы, диагностируемые при остеосцинтиграфии. [41].

У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием остеосцинтиграфии и КТ отдаленными метастазами исходный уровень значения ПСА, скорость нарастания ПСА и ВУПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОВ. Данные факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для предотвращения развития метастатического заболевания. [5, 7, 41, 42].

Таблица 10. Рекомендации по проведению терапии у пациентов с нмКРРПЖ [5, 7, 41-46,86]:

Рекомендации	УД
Мониторинг ПСА раз в 3 месяца у мужчин при проведении АДТ рекомендуется для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни [41 - 43]	C
ВУПСА рекомендуется использовать при принятии решения о терапии пациентов с нмКРРПЖ [41 - 43]. Имеется онлайн калькулятор для расчета ВУПСА [86]	C
Пациентам с КРРПЖ и без признаков отдаленных метастазов (M0) по результатам визуальных методов диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ КТ, сцинтиграфия), и с ВУПСА > 10 месяцев, показано продолжение АДТ [41 - 43]	C
Наибольший риск метастатической прогрессии и смерти от КРРПЖ имеют больные со ВУПСА ≤ 10 месяцев. Данным пациентам показаны нестероидные антиандрогены нового поколения (энзалутамид, апалутамид или даролутамид) в комбинации с продолжающейся АДТ. Данный терапевтический подход приводит к значимому увеличению времени до появления отдаленных метастазов и симптомов болезни, а также увеличению продолжительности жизни [44 - 46].	A

Рекомендации по лекарственной терапии метастатического КРРПЖ [5-8]

Таблица 11. Рекомендации по проведению терапии у пациентов с мКРРПЖ [5, 7, 47-72]

Рекомендации	УД
--------------	----

Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и распространенности заболевания, а также предпочтений пациента и препаратов, которые назначались для лечения ГЧРПЖ [5]	C
До начала терапии пациента следует информировать о возможных терапевтических опциях, их преимуществах, известных недостатках и побочных эффектах [5]	C
Доцетаксел является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ в первой линии, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективности инициальной АДТ и выраженным болевым синдромом [47, 48]	A
Абиратерон является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ в первой линии (до применения доцетаксела) [49]	A
Энзалутамид является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов метастатическим КРРПЖ в первой линии (до применения доцетаксела) [50, 51]	A
Тактика терапии второй линии метастатического КРРПЖ зависит от исходного общего состояния, предпочтений пациента, сопутствующих заболеваний и распространенности процесса. При переходе на новую линию терапии рекомендуется использовать лекарственные препараты с иным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности. [5, 7]	C
Кабазитаксел является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом и выраженным болевым синдромом. [52 - 56]	A
Радий-223 является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включая подгруппу пациентов с наличием или отсутствием болевого синдрома (вне зависимости от выраженности болевого синдрома), костными поражениями и без висцеральных метастазов [57 - 60]	A
Применение других радионуклидных препаратов, основанных на бета-эмиттерах, может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома и улучшения качества жизни. Влияние данных препаратов на ВБП и ОВ больных в рандомизированных исследованиях не изучалось. Их применение может увеличивать риски развития гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях. [5, 8]	C
Абиратерон является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом в подгруппе пациентов с отсутствием висцеральных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом. [61, 62]	A
Энзалутамид является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом. [51, 63]	A
При прогрессировании процесса в течение 12 мес. после начала терапии абиратероном или энзалутамидом по поводу КРРПЖ терапия кабазитакселом или радием-223 более эффективна, чем смена гормонального агента, так как имеются доказательства перекрестной резистентности между энзалутамидом и абиратероном. [64, 65]	C
Олапариб рекомендован для монотерапии мКРРПЖ с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем	B

гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии гормональными препаратами (абиратероном или энзалутамидом). [66]	
При выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне или после ХТ доцетакселом (и /или кабазитакселом) и антиандрогенами нового поколения показано применение пембролизумаба [67]	С
У пациентов с наличием костных метастазов рекомендуется применение бифосфонатов (золендроновая кислота) или деносумаба для снижения риска развития костных осложнений [68 - 71]	А
При использовании деносумаба или золендроновой кислоты необходимо назначать дополнительный прием кальция и колекальциферола [5]	А
При лечении болезненных метастазов в кости необходимо проводить паллиативную терапию на раннем этапе лечения, например ДЛТ и адекватное применение анальгетиков [5, 72]	В
У пациентов с наличием неврологической симптоматики, связанной с компрессией спинного мозга, рекомендуется проведение хирургического вмешательства (декомпрессионной ламинэктомии и пр.) [5]	В

Таблица 12. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Гозерелин	3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня подкожно в переднюю брюшную стенку	А
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Бусерелин	3,75 мг в/м каждые 4 недели;	С
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Лейпрорелин	3,75 мг 1 раз в 28 дней подкожно в переднюю брюшную стенку; или 7,5 мг 1 раз в 28 дней; или 22,5 мг 1 раз в 3 мес.; или 45 мг 1 раз в 6 мес. подкожно в переднюю брюшную стенку;	А
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Трипторелин	3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес. в / м	А
Антагонист гонадотропин-рилизинг гормона.	Дегареликс	240 мг в виде двух инъекций по 120 мг, далее—по 80 мг, инъекции 1 раз в месяц, подкожно в переднюю брюшную стенку	В
Антиандрогены	Энзалутамид	160 мг 1 раз в сутки, перорально	А
Антиандрогены	Апалутамид	240 мг 1 раз в сутки, перорально	А
Антиандрогены	Даролутамид	600 мг 2 раза в сутки, перорально	А
Прочие антагонисты гормонов и подобные препараты	Абиратерон ацетат	1000 мг внутрь 1 раз сутки в комбинации с	А

		преднизолоном 10 мг внутри 1 раз в сутки	
Таксаны	Доцетаксел	75 мг / м ² в / в в комбинации с преднизолоном внутри 10 мг в сутки	A
Таксаны	Кабазитаксел	20–25 мг / м ² в / в капельно, 1 раз в 3 недели в комбинации с пред- низолоном 10 мг в сутки	A
Различные прочие радиотерапевтические средства	Радия хлорид [223 Ra]	в/в медленно в дозе 55 кБк (0.00149 мКи)/кг 6 инъекций с интервалом 4 недели	A

Таблица 13. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Антиандрогены	Ципротерон	100 мг внутри 2 раза в день	C
Антиандрогены	Флутамид	250 мг 3 раза / сут. каждые 8 часов	C
Антиандрогены	Бикалутамид	50 мг внутри 1 раз в сутки в комбинации с АДТ для предотвращения феномена «вспышки» или 150 мг 1 раз в сутки в монорежиме	C
Ингибиторы PARP	Олапариб	300 мг внутри 2 раза в сутки	B
Прочие препараты, влияющие на минерализацию костей	Деносумаб	120мг подкожно 1 раз в 4 недели	C
Бисфосфонаты	Золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	C

Дальнейшее введение [7]:

Динамическое наблюдение пациентов с РПЖ [7]:

Минимальный объем обследования включает ПРИ, контроль уровня ПСА, гемоглобина, креатинина, щелочной фосфатазы, а также тестостерона.

- После радикальной простатэктомии определение уровня ПСА рекомендуется каждые 3 месяца в течение 1 года, каждые 6 месяцев в течение 2 и 3 года, далее ежегодно [УД-С]:
- Повышение уровня ПСА после РПЭ >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. Необходимо отметить, что возникновение местного рецидива может возникнуть без повышения уровня ПСА;
- Не рекомендуется рутинно использовать лучевые методы диагностики (КТ, сцинтиграфия костей скелета) при отсутствии данных о наличии биохимического рецидива.
- Биопсия рецидивной опухоли под контролем ТРУЗИ рекомендуется при планировании второй линии радикального лечения [УД-С];

- У пациентов с РПЖ с отдаленными метастазами рекомендовано выполнять контрольное обследование каждые 3–6 месяцев [УД-С];
- Стратегия динамического наблюдения может быть изменена индивидуально для каждого пациента в зависимости от распространенности опухолевого процесса и клинических проявлений болезни.

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе [7]

Индикаторами эффективности лечения РПЖ являются:

- Ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

- Безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- Качество жизни включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма пациента.

Госпитализация

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [7]:

Показания для плановой госпитализации [7]:

- Выполнение сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара (биопсия предстательной железы);
- Необходимость в специализированном противоопухолевом лечении (радикальная простатэктомия, лучевая терапия – брахитерапия, дистанционная и другие виды лучевой терапии, химиотерапия, фокальные методы лечения), требующее наблюдение в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показания для экстренной госпитализации [7]:

- Наличие осложнений РПЖ, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме (например, ОЗМ, макрогематурия и т. д.);
- Наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т. д.) РПЖ.

Информация

Источники и литература

I. Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2022

- 1) Клиническая онкоурология / Под ред. Б. П. Матвеева. – М.: АБВ-Пресс, 2011. 934 с. – ISBN 978-5-903018-23-9; 2) Онкоурология. Национальное руководство / Под ред. В. И. Чиссова, Б.Я. Алексева, И. Г. Русакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с. – ISBN 978-5-9704- 2181-9; 3) International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. Brierley D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: Wiley-Blackwell; 2017; 4) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009; 5) Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer // EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. 6) NCCN Guidelines, Prostate cancer // Version 2.2021 – February 17, 2021 (www.nccn.org/patients); 7) Клинические рекомендации по диагностике и лечению РПЖ. Ассоциация онкологов России, Москва 2020 г. 8) Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной

железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).33. 9) Gosselaar C. et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54:581. 10) Алексеева Г. Н. и др. Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования пациентов с подозрением на злокачественные новообразования предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2011;3(45). 11) Stewart R.W. et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44:47. 12) Wang R. et al. Prebiopsy mp-MRI Can Help to Improve the Predictive Performance in Prostate Cancer: A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients. *Clin Cancer Res* 2017;23:3692. 13) https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_158 14) Rider J.R. et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016;70:974. 15) Bryant R.J., Sjoberg D.D., Vickers A.J., Robinson M.C., Kumar R., Marsden L., Davis M., Scardino P.T., Donovan J., Neal D.E., Lilja H., Hamdy F.C. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015 Jul;107(7). 16) Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О. Ультразвуковая онкоурология. М.: Триумф; 2009. 200 с. ISBN 978-5-89392-463-3. 17) Harshman L.C. et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol* 2018;36:376. 18) Nair B. et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003506. 19) Albertsen P.C. et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65(3):565–573. 20) Margel D. et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 2019;101097JU0000000000000384. DOI: 10.1097/JU.0000000000000384. 21) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02663908. 22) Schroder F.H. et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int.* 2010 Jul;106(2):182–7. 23) Kollmeier M.A., McBride S., Taggar A., Anderson E., Lin M., Pei X., Weiji S., Voros L., Cohen G., Yamada Y., Zelefsky M.J. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy* 2017 Nov-Dec;16(6):1091–1098. doi: 10.1016/j.brachy.2017.07.013. Epub 2017 Aug 21. 24) Gravis G. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70:256. 25) Akaza H. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437. 26) Rydzewska L.H.M. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* 2017;84:88–101. 27) Sun G. et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* Elsevier 2018;36(12):505–517. 28) Akaza H. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437. 29) Ost P. et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446. 30) Sweeney C.J. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737. 31) James N.D. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163. 32) Gravis G. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149. 33) Kim N. Chi et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24. 34) Andrew J. Armstrong et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 687–687. 35) Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 Jul 11;381(2):121–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2. 36) Boevé L.M.S. et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019 Mar;75(3):410–418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008. 37) Heidenreich A., Fossati N., Pfister D., Suardi N., Montorsi F., Shariat S., Grubmüller B., Gandaglia G., Briganti A., Karnes R.J. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol* 2018 May;1(1):46–53. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.002. Epub 2018 May 15. 38) Mohler J.L., Srinivas S., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer. In: *NCCN Guidelines Version 4. 2019.* 39) Brungs D. et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17:105. 40) Magnan S. et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1:1261. 41) Hussain M. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465. 42) Smith M.R. et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011; 117:2077. 43) Mateo J. et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019 Feb;75(2):285–293. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035. 44) Hussain M. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2465. 45) Smith M.R. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1408. 46) Fizazi K

et al. N Engl J Med. 2019;380:1235–1246. 47) Tannock I.F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502. 48) Kellokumpu-Lehtinen P.L. et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:117. 49) Ryan C.J. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138. 50) Shore N.D. et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:153.

Информация

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Онгарбаев Бакытжан Тулигенович – онколог, руководитель центра онкоурологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
2. Шатковская Оксана Владимировна – онколог, директор департамента стратегического развития и международного сотрудничества АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
3. Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, радиолог, руководитель центра общей радиологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», Председатель радиологического Совета АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
4. Каримбаева Еркеш Мухтаровна – клинический фармаколог, руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан».

Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

Рецензенты:

1. Шалекенов Булат Уахитович – доктор медицинских наук, профессор, уролог, заведующий кафедрой урологии и андрологии НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби»
2. Кайдаров Бакыт Касенович – доктор медицинских наук, онколог, профессор кафедры онкологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

Указание условий пересмотра протокола:

пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.