

Рак предстательной железы

Клинические рекомендации

А.Д. Каприн^{1,2}, Б.Я. Алексеев¹, В.Б. Матвеев³, Д.Ю. Пушкарь⁴, А.В. Говоров⁴, Н.А. Горбань⁵, А.А. Киричек^{6,7}, В.А. Бирюков⁸, М.И. Волкова³, И.А. Гулидов⁸, Ю.В. Гуменецкая⁸, В.В. Крылов⁸, О.Б. Карякин⁸, А.А. Крашенинников⁹, Ю.С. Мардынский⁸, К.М. Нюшко⁹, Т.И. Захарова³, А.А. Костин¹, Е.В. Хмелевский⁹, А.А. Феденко⁹, Л.В. Болотина⁹, Н.А. Фалалеева⁸, Е.В. Филоненко⁹, А.А. Невольских⁸, С.А. Иванов⁸, Ж.В. Хайлова⁸, Т.Г. Геворкян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия);

⁵ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁶АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа», Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: рак предстательной железы, клинические рекомендации

Для цитирования: Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А., Киричек А.А., Бирюков В.А., Волкова М.И., Гулидов И.А., Гуменецкая Ю.В., Крылов В.В., Карякин О.Б., Крашенинников А.А., Мардынский Ю.С., Нюшко К.М., Захарова Т.И., Костин А.А., Хмелевский Е.В., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 211–247. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959

Информация об авторах / Information about the authors

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и инновационной работе и зав. урологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», президент Российского общества онкоурологов

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», гл. уролог Минздрава России, Российское общество урологов

Говоров Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Российское общество урологов. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Горбань Нина Андреевна – канд. мед. наук, нач. центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Российское общество онкопатологов

Киричек Андрей Андреевич – ассистент каф. хирургических болезней с курсом онкологии АНО ДПО «ММСИ им. Ф.П. Газа», врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62, Российское общество онкоурологов

Бирюков Виталий Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. урологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Гулидов Игорь Александрович – зав. отд-нием протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Гуменецкая Юлия Васильевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием радиотерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Крылов Валерий Васильевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием радионуклидной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Карякин Олег Борисович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», Российское общество клинической онкологии

Крашенинников Алексей Артурович – мл. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Мардынский Юрий Станиславович – чл.-кор. РАН, зав. отд. лучевой терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Нюшко Кирилл Михайлович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Radiology, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8784-8415

Boris Ia. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Radiology

Vsevolod B. Matveev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Dmitrii Iu. Pushkar' – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Aleksandr V. Govorov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Nina A. Gorban' – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital with a Polyclinic

Andrei A. Kirichek – Assistant, Gaaz Moscow Medical and Social Institute, Moscow City Oncological Hospital №62

Vitalii A. Biriukov – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Mariia I. Volkova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Igor A. Gulidov – department head, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Iuliia V. Gumenetskaia – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Valerii V. Krylov – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Oleg B. Kariakin – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Aleksei A. Krashennnikov – Research Assistant, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Iurii S. Mardynskii – Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Kirill M. Niushko – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Prostate cancer

Clinical recommendations

Andrei D. Kaprin^{1,2}, Boris Ia. Alekseev¹, Vsevolod B. Matveev³, Dmitrii Iu. Pushkar⁴, Aleksandr V. Govorov⁴, Nina A. Gorban⁵, Andrei A. Kirichek^{6,7}, Vitalii A. Biriukov⁸, Mariia I. Volkova³, Igor A. Gulidov⁸, Iuliia V. Gumenetskaia⁸, Valerii V. Krylov⁸, Oleg B. Kariakin⁸, Aleksei A. Krasheninnikov⁹, Iurii S. Mardynskii⁸, Kirill M. Niushko⁹, Tatiana I. Zakharova³, Andrei A. Kostin¹, Evgenii V. Khmelevskii⁹, Aleksandr A. Fedenko⁹, Larisa V. Bolotina⁹, Natalia A. Falaleeva⁸, Elena V. Filonenko⁹, Aleksei A. Nevol'skikh⁸, Sergei A. Ivanov⁸, Zhanna V. Khailova⁸, Tigran G. Gevorkian³

¹National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia;

⁶Gaaz Moscow Medical and Social Institute, Moscow, Russia;

⁷Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;

⁸Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

⁹Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

Keywords: prostatic cancer, clinical guidelines

For citation: Kaprin AD, Alekseev BI, Matveev VB, Pushkar' DI, Govorov AV, Gorban' NA, Kirichek AA, Biriukov VA, Volkova MI, Gulidov IA, Gumenetskaia IuV, Krylov VV, Kariakin OB, Krasheninnikov AA, Mardynskii IuS, Niushko KM, Zakharova TI, Kostin AA, Khmelevskii EV, Fedenko AA, Bolotina LV, Falaleeva NA, Filonenko EV, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG. Prostate cancer. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 211–247. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C61
Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 12

Разработчики клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»
- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Захарова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, врач-патоморфолог, патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Костин Андрей Александрович – зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хмелевский Евгений Витальевич – зав. отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Филоненко Елена Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Tatiana I. Zakharova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Andrei A. Kostin – deputy general director, National Medical Research Center of Radiology

Evgenii V. Khmelevskii – department head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Aleksandr A. Fedenko – D. Sci. (Med.), department head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research and Scientific Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), department head, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Elena V. Filonenko – D. Sci. (Med.), Prof., department head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Aleksei A. Nevol'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Tigran G. Gevorkian – deputy director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

- 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
 - 2.1. Жалобы и анамнез
 - 2.2. Физикальное обследование
 - 2.3. Лабораторные диагностические исследования
 - 2.4. Инструментальные диагностические исследования
 - 2.5. Иные диагностические исследования
 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
 - 3.1. Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)
 - 3.2. Активное наблюдение
 - 3.3. Хирургическое лечение
 - 3.4. Лучевая терапия
 - 3.5. Лекарственная терапия
 - 3.6. Симптоматическая терапия: обезболивание
 - 3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком предстательной железы
 - 3.8. Диетотерапия
 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
 - 4.1. Пререабилитация
 - 4.2. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении
 - 4.3. Второй этап реабилитации при хирургическом лечении
 - 4.4. Третий этап реабилитации при хирургическом лечении
 - 4.5. Реабилитация при лучевой терапии
 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
 6. Организация оказания медицинской помощи
 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
Литература
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Приложение В. Информация для пациента
Приложения Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АДТ – андрогендепривационная терапия	ОВ – общая выживаемость	ERAS (early rehabilitation after surgery) – ранняя реабилитация после операции
БТ – брахитерапия	ОР – отношение рисков	IGRT (image guided radiation therapy) – лучевая терапия, ориентированная на положение предстательной железы в режиме реального времени
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость	IMRT (intensive modulated radiation therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
ВБП – выживаемость без прогрессирования	оПСА – общий простатспецифический антиген	IPSS (International Prostate Symptom Score) – Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы
ВБМ – выживаемость до появления отдаленных метастазов	ПЖ – предстательная железа	ISUP (International Society of Urologists) – Международное общество уропатологов
ВУ – время удвоения	ПРИ – пальцевое ректальное исследование	PCA3 (prostate cancer antigen 3) – антиген рака предстательной железы 3
ГТ – гормонотерапия	ПСА – простатспецифический антиген	PHI (Prostate Health Index) – индекс здоровья предстательной железы
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы	ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией	RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Группа по изучению эффективности лучевой терапии
ДИ – доверительный интервал	рВБП – рентгенологическая выживаемость без прогрессирования	-2проПСА – -2проэнзим свободного простатспецифического антигена
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия	РКИ – рандомизированное клиническое исследование	**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИГТ – интермиттирующая гормонотерапия	РОД – разовая очаговая доза	#Препарат, применяемый не в соответствии с показаниями к применению
КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	РПЖ – рак предстательной железы	и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)
КТ – компьютерная томография	РПЭ – радикальная простатэктомия	
ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон	РФП – радиофармпрепарат свПСА – свободный простатспецифический антиген	
ЛТ – лучевая терапия	СЛУ – сторожевой лимфоузел	
ЛУ – лимфатические узлы	СОД – суммарная очаговая доза	
ЛФК – лечебная физкультура	ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия	
мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы	ТПИ – трансректальное пальцевое исследование	
мКРРПЖ – метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование	
мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография	ТУР – трансуретральная резекция	
мРПЖ – метастатический рак предстательной железы	УДД – уровень достоверности доказательств	
МРТ – магнитно-резонансная томография	УЗИ – ультразвуковое исследование	
НЯ – нежелательные явления	УУР – уровень убедительности рекомендаций	
	ХТ – химиотерапия	
	ЩФ – щелочная фосфатаза	

Термины и определения

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

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

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

Метастаз-направленная терапия – лечение по поводу метастазов опухоли (операция, предусматривающая хирургическое удаление метастаза, или ЛТ).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/ЛТ) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Преабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/ЛТ).

Простатспецифический антиген – белок-онкомаркер, который указывает на возможное наличие злокачественного новообразования ПЖ.

Трансуретральная резекция ПЖ – эндоскопическая операция, подразумевающая удаление ткани ПЖ посредством инструмента, проведенного через мочеиспускательный канал.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак предстательной железы (РПЖ) – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез предстательной железы (ПЖ).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез данного заболевания остаются малоизученными. Многие исследования направлены на изучение диеты, продуктов питания, гормонального воздействия, а также инфекции в этиологии РПЖ. Распространенность РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая – у китайцев, проживающих в Китае [1]. Помимо расовых особенностей факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Вероятность развития опухоли ПЖ у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, выше в 1,8 раза, чем в популяции. Если болели двое родственников или более (отец и брат или оба брата), риск заболевания РПЖ возрастает в 5,51 и 7,71 раза соответственно [2, 3]. Афроамериканцы имеют повышенный риск выявления РПЖ, а также большую вероятность выявления агрессивного РПЖ [4]. Также риск развития РПЖ повышается у

мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [5].

Многие работы посвящены анализу связи РПЖ с алиментарными факторами и лекарственными препаратами, а также с профессиональными и другими факторами внешней среды (курение, хирургические вмешательства, инфекции и т.д.); табл. 1, 2.

Таким образом, вопрос об этиологии РПЖ и возможных методах его профилактики остается спорным. Результаты многочисленных исследований о роли факторов, которые могут оказывать влияние на риск развития РПЖ, являются противоречивыми и чаще вызывают больше сомнений и вопросов, чем дают утвердительные и однозначные ответы. Проведение дальнейших проспективных генетических, молекулярно-биологических, эпидемиологических исследований на тщательно отобранных группах, возможно, позволит более детально определить факторы риска развития РПЖ, а также пути профилактики данного заболевания.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 млн случаев РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии [30]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за

Таблица 1. Влияние алиментарных факторов и лекарственных препаратов на риск развития РПЖ
Table 1. The influence of nutritional factors and drugs on the risk of developing prostate cancer (PC)

Алкоголь	Злоупотребление алкогольными напитками, так же как и полный отказ от последних, ассоциировано с повышенным риском выявления и смерти от РПЖ [6]
Молочные продукты	Выявлено незначительное влияние потребления большого количества белка молочных продуктов и инсулиноподобного фактора роста первого типа (IGF-1) на риск возникновения РПЖ [7]
Жиры	Не выявлено корреляции между потреблением длинноцепочечных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и РПЖ [8]. Возможно, существует связь между потреблением жареной пищи и РПЖ [9]
Ликопин (каротиноиды)	РКИ, сравнивающие ликопин и плацебо, не выявили значимого снижения риска выявления РПЖ [10]
Мясо	Метаанализ исследований влияния потребления красного или обработанного мяса не показал связи с РПЖ [11]
Витамин D	Выявлена корреляция: высокие или низкие концентрации витамина D повышают риск развития РПЖ, в том числе и агрессивного РПЖ [12, 13]
Селен, витамин E	Не подтверждено влияние селена и витамина E на частоту выявления РПЖ [14]
Ингибиторы 5α-редуктазы	Профилактика или отсроченное развитие РПЖ (около 25% для РПЖ 6 баллов по Глиссону). Повышение риска выявления агрессивного низкодифференцированного РПЖ [15–17]. Ингибиторы 5α-редуктазы не рекомендованы для медикаментозной профилактики РПЖ
Тестостерон	Не отмечено повышения риска РПЖ у пациентов с гипогонадизмом, получающих препараты тестостерона [18]

Таблица 2. Влияние других факторов на риск развития РПЖ Table 2. The influence of other risk factors for developing PC	
Облысение	Ассоциировано с повышенным риском смерти от РПЖ [19]
Гонорея	Достоверная корреляция с увеличением выявления РПЖ [20]
Работа по ночам	Повышенный риск выявления РПЖ [21]
Профессиональная лучевая нагрузка (пилоты авиации)	Повышенный риск выявления РПЖ [22]
Активные курильщики	Повышение риска смерти от РПЖ [23]
Вазэктомия	Не ассоциирована с повышением риска возникновения РПЖ [24]
Ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты	Разноречивые данные о влиянии приема ацетилсалициловой кислоты и нестероидные противовоспалительные препараты на риск возникновения РПЖ [25, 26]
Ультрафиолетовое излучение	Уменьшает риск возникновения РПЖ [27]
Циркумцизия	Уменьшает риск возникновения РПЖ [28]
Частота эякуляции (≥21 раз в месяц по сравнению с 4–7 раз в месяц)	Частая эякуляция способствует снижению риска возникновения РПЖ на 20% [29]

рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108% и на 102% – для чернокожих американцев. В РФ заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5% от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4%) [31]. Так, в 2017 г. впервые выявлено 40 785 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель составил 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2007 по 2017 гг. – 70,61% при среднем темпе прироста за 2017 г. 5,09%. Смертность от РПЖ в России увеличилась в течение истекших 10 лет. В 2017 г. в России от РПЖ умерли 12 565 мужчин. За 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост показателя смертности составил 13,85% при среднегодовом темпе прироста 1,29%. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2018 г., метастатический РПЖ (мРПЖ) IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9% пациентов. Местно-распространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5% пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5% пациентов [32].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, РПЖ имеет код: С61 – Злокачественное новообразование ПЖ.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Международная гистологическая классификация:

- 8148/2 – Простатическая интраэпителиальная неоплазия 3-й степени злокачественности.
- 8140/3 – Аденокарцинома.
- 8141/3 – Скиррозная аденокарцинома.
- 8550/3 – Ацинарная аденокарцинома.
- 8201/3 – Криброзный рак.

Морфологическая классификация РПЖ

Аденокарцинома:

- мелкоацинарная;
- крупноацинарная;
- криброзная;
- папиллярная;
- солидно-трабекулярная;
- эндометриоидная;
- железисто-кистозная;
- слизееобразующая.

Переходно-клеточный рак.
Плоскоклеточный рак.

1.5.2. Стадирование

Стадирование РПЖ осуществляется в соответствии с классификацией TNM (tumor, node, metastasis) UICC (Union for International Cancer Control) 8-го пересмотра (2017 г.).

Критерий T отражает распространенность первичной опухоли.

T – первичная опухоль:

- T_x – недостаточно данных для определения первичной опухоли;
- T₀ – первичная опухоль не определяется;
- T₁ – клинически не определяемая опухоль (не пальпируется и не визуализируется):
 - T_{1a} – опухоль случайно выявлена при трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ (объем опухолевой ткани не более 5% резецированной ткани ПЖ);
 - T_{1b} – опухоль случайно выявлена при ТУР ПЖ (объем опухолевой ткани более 5% резецированной ткани ПЖ);
 - T_{1c} – опухоль выявлена при пункционной биопсии ПЖ (выполненной в связи с повышением уровня простатспецифического антигена – ПСА).

T₂ – опухоль локализуется в ПЖ¹:

- T_{2a} – опухоль локализуется в одной доле и занимает <50% пораженной доли;
- T_{2b} – опухоль локализуется в одной доле и занимает >50% пораженной доли;
- T_{2c} – опухоль вовлекает обе доли ПЖ.

T₃ – опухоль выходит за пределы капсулы ПЖ²:

- T_{3a} – опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон);
- T_{3b} – 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).

Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛН).

¹Опухоль, выявленную в одной или обеих долях при биопсии, но не пальпируемую и не визуализируемую посредством методов лучевой диагностики, классифицируют как T_{1c}.

²Инвазию опухоли в верхушку или в капсулу (но не за пределы капсулы) ПЖ классифицируют как T₂, но не как T₃ (таким образом, врастание опухоли в капсулу железы без инвазии парапростатической клетчатки следует стадировать как T₂).

N – регионарные ЛУ³:

- Nx – недостаточно данных для определения статуса ЛУ;
- N0 – нет метастазов в регионарных ЛУ;
- N1 – метастазы в регионарных ЛУ.

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

M – отдаленные метастазы⁴:

- Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 – нет отдаленных метастазов;
- M1 – отдаленные метастазы;
- M1a – метастазы в ЛУ, не относящихся к регионарным;
- M1b – метастазы в костях;
- M1c – метастазы в других органах.

pT – патоморфологическая оценка первичной опухоли:

- pT2 – опухоль ограничена капсулой ПЖ;
- pT3 – экстракапсулярное распространение опухоли:
 - pT3a – опухоль распространяется за пределы капсулы ПЖ с одной или двух сторон, включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря;
 - pT3b – опухоль врастает в строму одного или двух семенных пузырьков;
- pT4 – опухоль распространяется на соседние органы или ткани (вовлекает прямую кишку, шейку мочевого пузыря, леваторы и стенки таза или сфинктер прямой кишки).

1.5.3. 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 – наиболее низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространенную 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 оценки результатов лечения РПЖ.

В 2014 г. проведена конференция Международного общества уропатологов (International Society of Urologists – ISUP), посвященная классификации дифференцировки РПЖ [33]. На основании прогностических данных дифференцировки опухоли по шкале Глисона выработана классификация, включающая пять прогностических групп для сопоставления градации с опухолями других локализаций. Выполнено разделение группы опухолей ПЖ с дифференцировкой 7 баллов по Глисона (3+4 и 4+3) на две в связи со значимыми различиями в клиническом прогнозе заболевания (табл. 3).

Таким образом, новая классификация ISUP обеспечила более точную стратификацию опухолей ПЖ. Авторы данной системы стадирования рассчитывают, что изменение числового обозначения прогностических подгрупп (от 1 до 5, а не от 6 до 10, как в стандартной стратификации по Глисона) позволит снизить частоту активного радикального лечения пациентов с клинически незначимым РПЖ. В настоящее время градация опухолей ПЖ по системе ISUP используется совместно со

Таблица 3. Гистологическая прогностическая классификация РПЖ ISUP
Table 3. The histological grading of PC ISUP

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

стандартной градацией по Глисона. Например, ацинарная аденокарцинома ПЖ 6 (3+3) баллов по Глисона, ISUP грейд 1, 7 (3+4) баллов – ISUP грейд 2 и т.д. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одобрила применение данной классификации.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На начальных стадиях заболевания РПЖ, как правило, не имеет никаких клинических проявлений. Симптоматика при неметастатическом РПЖ чаще всего связана с сопутствующей доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ). Наиболее часто пациенты с локализованным РПЖ имеют симптомы инфравезикальной обструкции, связанной с ДГПЖ, такие как учащенное, затрудненное мочеиспускание, ослабление струи мочи, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия. Для местно-распространенного РПЖ может быть характерно возникновение симптомов обструкции мочевых путей, что обусловлено как сопутствующей ДГПЖ, так и большим объемом опухоли. При прорастании опухоли в шейку мочевого пузыря и/или уретру возможно развитие гематурии, а также недержания мочи. Обширное опухолевое поражение шейки мочевого пузыря может привести к сдавлению устьев мочеточников, возникновению болевого синдрома, развитию уретеропиелолокализации, гидронефроза и почечной недостаточности. Распространение опухолевого процесса на кавернозные сосудисто-нервные пучки приводит к развитию эректильной дисфункции. Симптомами опухолевого прорастания или сдавления стенки прямой кишки являются нарушение акта дефекации, примесь крови в кале, боли в области прямой кишки и промежности. Распространение опухоли на мышцы тазового дна может вызывать чувство дискомфорта в положении сидя, боль в промежности. Массивное опухолевое поражение тазовых ЛУ приводит к лимфостазу, отеку наружных половых органов и нижних конечностей.

При мРПЖ клинические симптомы (паранеопластический синдром: общее недомогание, слабость, прогрессивное снижение массы тела, лихорадка, анемия, кахексия) связаны как с общей распространенностью опухолевого процесса, так и с локализацией метастазов. Часто это боли в костях, соответствующие локализации метастазов. Интенсивные боли возникают при патологических переломах костей. Развитие неврологических нарушений, обусловленных поражением позвоночника, выраженность неврологической симптоматики зависят от степени сдавления спинного мозга и уровня повреждения.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**Критерии установления диагноза/состояния:**

- данные анамнеза;
- данные физикального обследования;
- данные лабораторных исследований;
- данные инструментального обследования;
- данные патолого-анатомического исследования тканей ПЖ.

Клинический диагноз основан на результатах анализов:

- физикальное обследование (трансректальное пальцевое исследование – ТПИ) позволяет выявить подозрительное образование ПЖ;
- лабораторные исследования могут выявить повышенный уровень сывороточных онкомаркеров [ПСА,

³Регионарные ЛУ – ЛУ в полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Страна поражения не влияет на определение символа N.

⁴При выявлении более одной локализации метастазов используют более распространенный символ (например, если у больного РПЖ имеются метастазы в костях и печени, следует указывать символ M1c).

индекс здоровья ПЖ – Prostate Health Index (PHI) и т.д.);

- заключение патолого-анатомического исследования биопсийного материала (биопсия ПЖ);
- данные лучевых методов диагностики позволяют корректно стадировать заболевание.

Определение распространенности опухолевого процесса (стадирование)

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

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) [34–36].

Кроме основных используют дополнительные факторы прогноза:

- перинеуральную инвазию опухоли;
- число позитивных биоптатов;
- процент рака в биопсийных столбиках;
- длину рака в биопсийных столбиках.

2.1. Жалобы и анамнез

Как правило, на ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как чаще всего поражаются периферические отделы ПЖ. При новообразовании ПЖ 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 отдаленными метастазами: боль в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отек нижних конечностей (лимфостаз), паралич (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение ТПИ пациентам с подозрением на РПЖ с целью установления диагноза и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций – УУР В (уровень достоверности доказательств – УДД 2).

Комментарии. ТПИ позволяет выявить РПЖ в периферических отделах при объеме узлов не менее 0,2 мл. Проведение этого обследования для скрининга у бессимптомных мужчин приводит к выявлению РПЖ только в 0,1–4% случаев [39, 40]. ТПИ влечет клинически значимое повышение уровня ПСА [41].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Мужчинам при подозрении на РПЖ (мужчины с наличием симптомов нарушения мочеиспускания, мужчины старше 50 лет, мужчины старше 45 лет с наличием семейного анамнеза) **рекомендуется** исследование уровня ПСА общего (оПСА) в крови для определения группы прогноза, методов диагностики и выбора тактики лечения [42–47].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. ПСА – калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками ПЖ. Это не опухоль-специфический, а органоспецифический маркер, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при ДГПЖ и хроническом простатите.

Таблица 4. Частота выявления РПЖ при биопсии в зависимости от уровня ПСА. Результаты исследования PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)
Table 4. The frequency of prostate cancer identification during biopsy depending on prostate-specific antigen (PSA) level. The results of the PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)

ПСА, нг/мл	Риск РПЖ	Риск верификации умеренно- или низкодифференцированной опухоли (Глисон ≥7)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

Таблица 5. Средние значения ПСА на основании результатов исследования PCPT
Table 5. The mean values of the PSA based on the results of the PCPT trial

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

Острая задержка мочеиспускания, биопсия ПЖ, оперативные вмешательства (ТУР, 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 маркера: 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 [48]. Терапия финастеридом** у пациентов с ДГПЖ приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл [49]. Тем не менее не существует дискриминационного уровня ПСА крови, полностью исключающего риск выявления РПЖ. Так, по данным литературы, риск выявления РПЖ у мужчин с уровнем ПСА ≤4 нг/мл варьирует в зависимости от значения ПСА [50] (табл. 4).

При показателе ПСА 2,5–10,0 нг/мл у большинства пациентов (75%) диагностируют ДГПЖ, при уровне ПСА >10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ [42]. 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 [51].

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. 5) [52]. Также показано, что снижение дискриминационного уровня ПСА приводит к «ненужным» биопсиям и увеличению диагностики клинически незначимого рака. Таким образом, у мужчин старше 60 лет общепризнанным дискриминационным уровнем ПСА является 2,5 нг/мл. В табл. 5 приведено среднее нормальное значение, тогда как пороговым значением для принятия решения о выполнении биопсии является 2,5.

- **Рекомендуется** использование дополнительных модификаций определения ПСА для повышения специфичности серологической диагностики при подозрении на наличие раннего РПЖ:

- **Плотность** – отношение уровня ПСА к объему ПЖ (в см³), вычисленному по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Для РПЖ более характерна плотность >0,15 [53, 54].
- **Плотность переходных зон** – отношение уровня ПСА к объему переходных зон ПЖ (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ. Для РПЖ характерна плотность переходных зон >0,35 [55, 56].
- **Молекулярные формы (фракции)** – отношение уровня свободного ПСА (свПСА) к уровню оПСА (для РПЖ более характерно отношение <0,1). У мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл и плотностью ПСА <0,1 РПЖ верифицирован в 56% случаев [57].

- Скорость прироста ПСА – увеличение уровня ПСА в течение определенного времени. При увеличении концентрации ПСА более чем на 0,35 нг/мл в год возрастает вероятность РПЖ [58].

УУР В (УДД 3).

Комментарии. Модификации, повышающие специфичность ПСА-диагностики раннего РПЖ, применяют не только для первичной диагностики, но и для определения показаний к повторной биопсии ПЖ у мужчин с отсутствием данных о РПЖ при первичной биопсии [59].

- Помимо основного теста для ранней диагностики РПЖ исследование уровня ПСА в крови также **рекомендовано** для стадирования опухолевого процесса и мониторинга пациентов после проведенного местного лечения или в процессе системного лечения [60–65].

УУР С (УДД 3).

- **Рекомендовано** исследование уровня антигена РПЖ 3 (prostate cancer antigen 3 – PCA3) в моче в целях решения вопроса о повторной биопсии после отрицательного результата первоначально проведенного патологоанатомического исследования биопсийного материала после первичной биопсии ПЖ [66–70].

УУР В (УДД 1).

Комментарии. PCA3 является некодируемой микроРНК, которую определяют в моче после пальцевого ректального массажа ПЖ. Определение PCA3 позволяет повысить точность диагностики РПЖ по сравнению с определением ПСА и его фракций (общий, свободный, соотношение) [66–69]. Уровень PCA3 отражает небольшие, но значимые увеличения частоты положительного результата биопсии. Показатель PCA3 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 PCA3 нарастает с увеличением объема РПЖ. Содержание PCA3 в моче увеличивается пропорционально объему опухолевой ткани, однако не зависит от дифференцировки опухоли [71]. Применение PCA3 в качестве средства мониторинга при активном наблюдении не подтверждено. Экономическая эффективность данной методики требует дополнительной оценки.

Применение индекса здоровья ПЖ

- **Рекомендовано** определение индекса здоровья ПЖ – Prostate Health Index (PHI) пациентам с отрицательным («нормальным») ТПИ (наличие тугоэластичной гомогенной ткани ПЖ 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 ПЖ [46, 72–75].

УУР В (УДД 1).

Комментарии. Определение индекса PHI успешно используют в клинической практике для оптимизации клинической чувствительности и специфичности при определении вероятности наличия РПЖ в диапазоне оПСА от 2 до 10 нг/мл и отрицательном («нормальном») результате ТПИ. Индекс PHI – расчетный показатель, формула которого объединяет значения трех сывороточных тестов: оПСА, свПСА и -2проПСА (-2проПСА является изоформой свПСА и концентрируется в ткани периферической зоны ПЖ. В ходе многоцентрового проспективного исследования было показано, что использование PHI позволяет избежать до 20% так называемых «необязательных» биопсий. Показана корреляция величины PHI со степенью злокачественности (агрессивности) РПЖ по шкале Глисона.

В ходе многоцентрового проспективно-ретроспективного исследования были определены клиническая чувствительность и специфичность PHI с разными пороговыми значениями (табл. 6).

Также показана корреляция индекса PHI с вероятностью наличия РПЖ: чем выше значение PHI, тем выше риск наличия РПЖ (табл. 7).

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

- **Рекомендовано** применение дополнительных лабораторных исследований у пациентов с отрицательным («нормальным») ТПИ и значением ПСА от 2 до 10 нг/мл при принятии решения о выполнении первичной, а также повторной биопсии [76].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Дополнительным лабораторным исследованием является исследование следующих показателей сыворотки крови: исследование уровня свПСА в крови, -2проПСА, а также исследование уровня калликреинового пептида 2. При обследовании 161 пациента с РПЖ, которому выполнили радикальную простатэктомию (РПЭ), уровень калликреинового пептида 2 достоверно различался у пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ [77]. Ряд исследований указывает, что исследование уровня калликреинового пептида 2 позволяет избежать большого количества ненужных биопсий, при этом не упуская значимого количества низкодифференцированного РПЖ [76].

- Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови с целью выявления костного признака метастатического поражения скелета [78].

УУР С (УДД 2).

Комментарии. Повышение активности ЩФ в сыворотке крови выявляют у 70% пациентов с генерализацией процесса.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на РПЖ (наличие подозрительного образования в ПЖ при ТПИ или повышенный уровень ПСА) **рекомендовано** выполнение ТРУЗИ с целью выявления патологических участков в ПЖ и повышения точности трансректальной биопсии ПЖ [79–82].

УУР С (УДД 1).

Комментарии. Эхографическая картина РПЖ неоднородна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ описывает гипозоногенные очаговые зоны в периферических отделах ПЖ [79, 83]. С увеличением размеров опухолевых очагов они могут содержать как гипо-, так и гиперэхогенные участки. Среди опухолей ПЖ, диагностированных при биопсии, 37,6% представлены изозоногенными участками при ТРУЗИ [84].

- **Не рекомендовано** рутинное применение дополнительных к ТРУЗИ методик: соноэластографии, ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастным усилением, гистосканирования ПЖ в рутинной практике в связи с недостаточностью доказательной базы [85–88].

УУР С (УДД 2).

Комментарии. В настоящее время изучается целесообразность применения указанных новейших методов ультразвуковой диагностики.

- Пациентам с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 **рекомендовано** выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с использованием системы оценки Pi-RADS с целью диагностики РПЖ, в частности выявления опухоли передних отделов ПЖ, недоступных при выполнении стандартной биопсии [47, 88–91].

УУР А (УДД 1).

2.4.1. Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии опухоли ПЖ

- **Не рекомендовано** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение ТРУЗИ для определения распространения первичной опухоли [92].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Точность дифференциальной диагностики стадии T2 и T3 по данным только ТРУЗИ довольно низкая. ТРУЗИ не обладает большей точностью в определении экстракапсулярной инвазии опухоли по сравнению с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) [92]. 3D-ТРУЗИ, цветное доплеровское картирование УЗИ не позволяют повысить точность диагностики и не рекомендованы для локального стадирования РПЖ [80, 93, 94].

Таблица 6. Клиническая чувствительность и специфичность выявления РПЖ для различных пороговых значений РНН у мужчин с отрицательными результатами пальцевого ректального исследования
Table 6. Clinical sensitivity and specificity in PC identification for different thresholds of PHN in men with negative digital rectal examination results

Клиническая чувствительность, %	Калибровка Hybritech		Калибровка ВОЗ	
	Пороговое значение для показателя РНН	Клиническая специфичность, %	Пороговое значение для показателя РНН	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. При определении оПСА и свПСА использовались калибраторы Hybritech и ВОЗ.
Note. Hybritech and WHO calibration were used to determine total prostate-specific antigen (tPSA) and free PSA.

Таблица 7. Вероятность (оценка риска) наличия РПЖ в зависимости от значения РНН у пациентов с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл и от 1,6 до 7,8 нг/мл
Table 7. Table 7. The probability (risk assessment) of prostate cancer, depending on the PHN value in patients with total PSA levels between 2 and 10 ng/ml and between 1.6 and 7.8 ng/ml

Калибровка Hybritech			Калибровка ВОЗ		
Диапазон значений РНН	Вероятность рака, %	95% ДИ	Диапазон значений РНН	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. При определении ПСА и свПСА использовали калибровку Hybritech и ВОЗ.
Note. Hybritech and WHO calibration were used to measure PSA and free PSA.

- **Рекомендовано** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) ПЖ в целях оценки распространенности первичной опухоли [95–97].
УУР В (УДД 1).

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%. Чувствительность и специфичность МРТ для выявления экстракапсулярной инвазии опухоли и вовлечения семенных пузырьков составили соответственно 0,57 (95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,64), 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93), 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68) и 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97) – МРТ обладает высокой специфичностью, но плохой и гетерогенной чувствительностью. мпМРТ обладает низкой диагностической эффективностью для определения микроскопической экстракапсулярной инвазии опухоли, однако при увеличении протяженности участка инвазии опухоли в парапростатическую клетчатку частота определения последней возрастает. Так, частота диагностики экстракапсулярной инвазии РПЖ протяженностью менее 1 мм не превышает 14%. В то же время при наличии экстракапсулярного распространения опухоли на протяжении более 3 мм данный показатель увеличивается до 100%.

- **Не рекомендовано** выполнение компьютерной томографии (КТ) ПЖ для стадирования процесса [98].
УУР С (УДД 5).

Комментарии. КТ ПЖ менее информативна, чем МРТ, для дифференциальной диагностики локализованного и экс-

трапростатического процесса, но КТ чаще назначают для планирования дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

- Всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ промежуточного или высокого риска прогрессирования (согласно классификации) для определения состояния внутритазовых ЛУ **рекомендовано** выполнение КТ или МРТ органов малого таза [99, 100].
УУР В (УДД 1).

- Состояние ЛУ (стадия N) с применением МРТ малого таза, УЗИ/КТ брюшной полости и забрюшинного пространства 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 [101].
УУР В (УДД 2).

Комментарии. Состояние ЛУ (стадия N) следует оценивать при планировании радикального лечения.

- Применение позитронной эмиссионной томографии всего тела, совмещенной с КТ костей всего тела (ПЭТ/КТ) с ¹¹С-холином, **не рекомендовано** для рутинного применения при первичном стадировании у пациентов с РПЖ и для определения наличия лимфогенных метастазов ввиду наличия сопоставимой чувствительности по сравнению с мпМРТ [102, 103].
УУР В (УДД 2).

Комментарий. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном – ПСМА (⁶⁸Ga или ¹⁸F) обладает большей чувствительностью по сравнению с мпМРТ и ПЭТ/КТ с холином, однако лимфогенные метастазы небольших размеров могут оставаться недиагностированными [104].

2.4.2. Методы диагностики отдаленных метастазов

Для диагностики отдаленных метастазов используются следующие методы:

- сцинтиграфия скелета;
- УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости;
- рентгенография, КТ органов грудной клетки.

Рекомендации по применению данных методов представлены ниже.

- В случае выявления неблагоприятных факторов, таких как ПСА > 20 нг/мл, наличие в биопсийном материале опухоли с дифференцировкой 4 или 5 по Глиссону (ISUP 2–5), а также пациентам с клиническими признаками костного метастазирования заболелания для выявления метастазов в костях (стадия М) **рекомендуется** проведение сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) [105].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Исследование можно не проводить пациентам без клинических проявлений со стороны костной системы с уровнем ПСА < 10 нг/мл. При наличии симптомов (боль в костях) рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию костей скелета независимо от уровня ПСА и дифференцировки опухоли [106].

- **Рекомендуется** выполнять КТ органов брюшной полости для исключения отдаленных метастазов у пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования (с суммой по шкале Глиссона > 7, ПСА > 20 нг/мл, местно-распространенными опухолями) [98].

УУР С (УДД 5).

- В сомнительных случаях по результатам остеосцинтиграфии **рекомендовано** проводить ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином, ¹⁸F-фторидом или МРТ всего тела, которые также позволяют диагностировать висцеральные метастазы [107].

УУР В (УДД 2).

2.5. Иные диагностические исследования

- При сохранении вероятности РПЖ по результатам одного из трех методов базисной диагностики (ТПИ, определение концентрации ПСА в сыворотке крови и ТРУЗИ) **рекомендовано** выполнение биопсии (мультифокальной) ПЖ трансректальной пункционной под контролем УЗИ для верификации диагноза РПЖ [70, 81, 108, 109].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Стандартная методика выполнения биопсии ПЖ – биопсия (мультифокальная) ПЖ трансректальной пункционной под контролем УЗИ [110, 111].

Для выполнения ТРУЗИ 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 приемлемым. При объеме ПЖ 30–40 мл возможно выполнение забора материала из 8 и более участков. Во всех остальных случаях необходимо выполнять 12-точечную биопсию. Биопсия транзитной зоны ПЖ обладает низкой чувствительностью для верификации опухоли и может быть рекомендована при выполнении повторной биопсии.

Подготовка пациента к биопсии, рекомендации по проведению

- Пациентам с подозрением на РПЖ перед выполнением биопсии ПЖ для снижения риска инфекционных осложнений **рекомендованы** очистительная клизма и обработка прямой кишки раствором Повидон-Йода [112–114].

УУР В (УДД 3).

- **Рекомендовано** всем пациентам перед выполнением биопсии ПЖ проведение антибактериальной профилактики с применением фторхинолонов (ципрофлоксацин) или цефалоспоринов III или IV поколения, разрешенных в соответствии с инструкциями к применению в целях профилактики инфекций при хирургических вмешательствах [81, 114–119].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. В связи с увеличивающимся уровнем резистентности микрофлоры к хинолонам, а также при наличии факторов риска инфекционных осложнений предпочтитель-

но предварительно выполнить посев флоры прямой кишки с определением чувствительности к антибиотикам (факторы риска инфекционных осложнений: объем ПЖ ≥ 75 см³, сахарный диабет, наличие цистостомы или постоянного уретрального катетера, длительный прием стероидных гормональных препаратов, иммунодефицитные состояния, нарушения мочеиспускания) [115] для снижения риска инфекционных осложнений [81, 114, 116–118, 120]. Для выполнения трансперинеальной биопсии, которая позволяет избежать взаимодействия с флорой прямой кишки, рекомендовано однократное внутривенное введение цефазолина[#] 2 г при анестезии [119].

- **Рекомендовано** пациентам с подозрением на РПЖ перед выполнением биопсии ПЖ применение местных анестетиков (введение лидокаина в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином) с целью купирования болевого синдрома во время манипуляции [115, 121, 122].

УУР С (УДД 2).

- Выполнение повторной биопсии **рекомендовано** при отрицательных результатах первичной биопсии и сохраняющихся показаниях к проведению исследования [123].

УУР С (УДД 4).

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

Показания к повторной биопсии:

- изменения при ТПИ (риск наличия рака 5–30%) [123, 124];
- наличие атипичной ацинарной пролиферации (т.е. атипичные железы, подозрительные в отношении РПЖ – риск наличия рака 31–40%) [125, 126];
- сохраняющийся повышенный уровень или повышение уровня ПСА;
- простатическая интерстициальная неоплазия высокой степени (при наличии множественной – три и более фрагмента – тяжелой неоплазии в биоптатах вероятность выявления инвазивного РПЖ при повторной биопсии 50–100%) [127–129];
- наличие солитарного микроочага интрадуктальной карциномы (>90% риск верификации низкодифференцированного РПЖ [130];
- наличие подозрительного очага в ПЖ по данным мпМРТ. Наличие простатической интерстициальной неоплазии высокой степени в одном или двух биоптатах не является более показанием к повторной биопсии.

- **Рекомендовано** мужчинам с подозрением на наличие РПЖ при «отрицательной» первичной биопсии с наличием определенных факторов выполнение повторной сатурационной или фьюжн-биопсии с использованием мпМРТ, поскольку применение данных методов биопсии позволяет существенно увеличить частоту выявления клинически значимого РПЖ, позволяет увеличить шансы выявления опухоли в ткани ПЖ. Отсутствие опухолевой ткани в биоптатах после первичной биопсии не гарантирует отсутствие клинически значимого РПЖ и может быть связано либо с неправильной техникой выполнения биопсии, либо с трудной доступностью опухолевых очагов в ПЖ для стандартной биопсии [38, 131–134].

УУР С (УДД 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 ПЖ. В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет диагностировать РПЖ дополнительно в 38% случаев. Следует отметить, что у 10% пациентов после этого исследования развивается острая задержка мочеиспускания.

- **Не рекомендовано** выполнение рутинной биопсии семенных пузырьков за исключением пациентов с подозрением на наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки [135].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Показания к выполнению биопсии семенных пузырьков в настоящее время четко не определены. Решение о выполнении биопсии семенных пузырьков следует принимать индивидуально, принимая во внимание, что вероятность инвазии опухоли в семенные пузырьки при значении

ПСА > 15 нг/мл составляет 20–25%. Биопсия семенных пузырьков является полезной лишь при наличии влияния на выбор тактики лечения (выбор между лучевой терапией – ЛТ и радикальным хирургическим лечением).

• **Не рекомендуется** применение ТУР ПЖ для первичной диагностики РПЖ [136].

УУР А (УДД 2).

• В случаях, когда планируется местное лечение РПЖ, для выявления метастазов в регионарные ЛУ **рекомендуется** выполнение двусторонней тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) из надлобкового (открытого) или лапароскопического доступа с целью стратификации пациентов, которым может быть рекомендована адъювантная терапия [101, 137–139].

УУР А (УДД 2).

• **Не рекомендовано** выполнять ТЛАЭ у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл, клинической стадией T1a–T2a и суммой баллов по шкале Глисона < 7, так как вероятность метастатического поражения тазовых ЛУ не превышает 3% [101, 140].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. 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.

УУР А (УДД 2).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяются в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1. Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)

Показания к проведению тщательного наблюдения:

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

При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) пациентов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями составляет 87%, а пациентов с низкодифференцированными опухолями – 34% [143]. Другие исследования продемонстрировали, что у пациентов с РПЖ со стадией T1–2 и дифференцировкой опухоли ISUP ≤ 2 показатели ОСВ составили 82–87% и 80–95% соответственно [144]. Риск смерти от РПЖ при проведении тщательного наблюдения в разных 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% (УУР С, УДД 3) [145]. Исследование PIVOT не продемонстрировало преимуществ активного хирургического лечения пациентов с РПЖ низкого риска по сравнению с тщательным наблюдением при медиане наблюдения 12,7 года [146].

• Пациентам с выраженной сопутствующей патологией и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет **рекомендована** тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) [134, 145].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) предполагает отказ от немедленного лечения пациента 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.

• Генетическое тестирование на наличие герминальных мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR), например *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* и других, **рекомендуется** для всех пациентов с местнораспространенным РПЖ и метастазами в регионарных ЛУ (N1). Исследование на соматические мутации генов HRR в потенциале позволит получить более полные результаты по сравнению с тестированием только герминальных мутаций. Тестирование опухоли на наличие соматических мутаций в генах HRR методом секвенирования нового поколения (NGS) **рекомендуется** для всех пациентов с мРПЖ [141].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Как показала диагностическая часть исследования PROfound, проведенная с участием 4425 пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным РПЖ (мКРРПЖ), мутации генов HRR встречаются в 27,9% случаев. В исследовании выявляли как герминальные, так и соматические мутации следующих 15 генов HRR: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. Данные мутации были обнаружены генетическим тестированием ДНК из опухолевой ткани методом NGS [142]. Выявление мутаций генов HRR может повлиять на тактику ведения пациентов [например, на назначение ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы – PARP олапариба**] [141].

• При появлении признаков прогрессирования процесса и мотивированности или по желанию пациента, находящегося на тщательном наблюдении, к активному лечению **рекомендовано** гормональное лечение [147, 148].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Пациента следует информировать, что немедленное начало гормонотерапии (ГТ) РПЖ приводит к более продолжительной ОСВ, чем при отсроченном начале лечения.

При предположительно локализованном РПЖ (N0, M0)

• Молодым пациентам с умеренно дифференцированной опухолью (стадии T1a, T1b, T1c), находящимся на тщательном наблюдении, с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет **рекомендуется** периодическое проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии с целью выявления признаков прогрессии заболевания [98, 149].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Периодичность выполнения повторных исследований в настоящее время не определена, однако не должна быть менее 3 мес и более 12 мес.

• Для пациентов с высоко и умеренно дифференцированной опухолью стадии T1b–T2b без клинических проявлений, с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет, находящихся на тщательном наблюдении, **рекомендуется** проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии с целью выявления признаков прогрессии заболевания [98].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Периодичность выполнения повторных исследований в настоящее время не определена, однако не должна быть менее 3 мес и более 12 мес.

3.2. Активное наблюдение

• **Рекомендовано** с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентам с клинически локализованным РПЖ группы очень низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике, активное наблюдение пациентов с установленным диагнозом РПЖ очень низкого риска (ПСА < 10 нг/мл, Глисон < 7 баллов, < 3 положительных биоптатов, опухоль в каждой биоптате не должна занимать площадь > 50%, клиническая стадия cT1c–T2a) [150–152].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. Термин «активное наблюдение» известен как «активный мониторинг», отражает консервативное

Таблица 8. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ, критерии включения
Table 8. Clinical studies concerning active observation of the patients with localized PC, inclusion criteria

Автор	Число пациентов	Средний возраст	Критерии включения
Dall’Era	321	64	Глисон <3+3, ПСА<0,15 нг/мл, T1–T2a, <33% биоптатов +, <50% положительных столбиков
Van den Berg	616	66	Глисон <3+3, ПСА<10 нг/мл, ПСА<0,2 нг/мл, T1C–T2, <2 биоптатов +
Van As	326	67	Глисон <3+4, ПСА<15 нг/мл, T1–T2a, N0Nx, M0Mx<T2a, <50% биоптатов +
Soloway	230	64	Глисон <6, ПСА<10 нг/мл, T1a–T2, <2 биоптатов +, <20% столбиков +
Klotz	453	70	Глисон <6, ПСА<10 нг/мл (до 1999: СГ<3+4, ПСА<15 нг/мл), <3 биоптатов +, <50% опухоли в каждом столбике
Tosoain	769	66	Глисон <3+3, ПСА<0,15 нг/мл, T1, <2 биоптатов +, <50% столбиков
Adamy	238	64	Глисон <3+3, ПСА<10 нг/мл, T1–T2a, <3 биоптатов +, <50% столбиков

Примечание. ПСАd – плотность ПСА.

Таблица 9. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ (основные результаты)
Table 9. Clinical studies concerning active observation of the patients with localized PC (main results)

Автор	Средняя продолжительность наблюдения, мес	Прогрессирование		Позадилонная РПЭ (число пациентов, %)	Выживаемость, %		
		биопсия, %	ПСА/ВУ ПСА		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	–	–	–

Таблица 10. Определение активного наблюдения и отсроченного лечения [154]
Table 10. The determination of active observation and delayed treatment [154]

	Активное наблюдение	Выжидательная тактика
Цель лечения	Излечение	Паллиативное
Последующее наблюдение	Заранее установленная схема	С учетом состояния пациента
Оценка/применяемые маркеры	ТПИ, ПСА, повторная биопсия, мпМРТ	Заранее не определены
Ожидаемая продолжительность жизни	>10 лет	<10 лет
Цель	Минимизировать осложнения, связанные с токсичностью лечения, без ухудшения выживаемости	Минимизировать осложнения, связанные с токсичностью лечения
Комментарии	Только для пациентов с низким риском	Может применяться у пациентов с любой стадией

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 (ВУ) 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 [153]. Проведен ряд дополнительных исследований активного наблюдения при клинически локализованном РПЖ (табл. 8, 9). 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.

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

- ВУ ПСА с пороговым значением от 2 до 4 лет. Этот критерий ставится под сомнение из-за слабой связи между ВУ ПСА и степенью прогрессии опухоли при повторной биопсии.

- Повышение суммы Глисона >7 при систематическом проведении последующих биопсий, проведенных с интервалом 1–4 года.

В табл. 10 продемонстрированы основные критерии активного наблюдения и отсроченного лечения.

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Радикальная простатэктомия

- В качестве одного из основных методов лечения пациентов с локализованным РПЖ **рекомендовано** выполнение РПЭ [134, 155–157].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Оперативное лечение (РПЭ) подразумевает удаление ПЖ с ее капсулой, семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала с последующим формированием везикоуретрального анастомоза.

Цель операции при локализованном и местно-распространенном неметастатическим РПЖ – полное излечение пациента.

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

В табл. 11 представлены отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ.

Варианты операционного доступа при выполнении РПЭ:

- позадилонный;
- промежностный;
- лапароскопический/роботический.

Таблица 11. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ
Table 11. Long-term outcomes of surgery in patients with PC

Исследование	Аббревиатура	Популяция	Годы лечения	Медиана наблюдения, мес	Группа риска РПЖ	ОСВ, %
A. Bill-Axelson и соавт., 2018 [155]	SPCG-4	Период до применения ПСА	1989–1999	283	Низкий и промежуточный риск	80,4 (за 23 года)
T. Wilt и соавт., 2017 [156]	PIVOT	Первые годы определения ПСА	1994–2002	152	Низкий риск Промежуточный риск	95,9 91,5 (за 19,5 года)
F. Hamdy и соавт., 2016 [157]	ProtecT	Скрининг в популяции	1999–2009	120	В основном низкий и промежуточный риск	99 (за 10 лет)

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что роботассистированная РПЭ позволяет снизить время госпитализации и интраоперационную кровопотерю, а также обеспечивает более раннее восстановление континенции [158]. Тем не менее в обновленных данных после анализа результатов наблюдения в течение 24 мес за пациентами с РПЖ после хирургического лечения не выявлено каких-либо существенных различий в функциональных результатах в зависимости от хирургического доступа (позадилонный, лапароскопический или роботассистированный) [159]. Статистически значимое влияние на функциональные и онкологические результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ оказывал опыт хирурга, выполняющего операцию [160–162]. Также у хирургов, обладающих большим опытом выполнения операций, снижается частота выявления положительного края резекции [163, 164]. Таким образом, ни один из хирургических подходов не может быть рекомендован в качестве лучшего.

3.3.2. Тазовая лимфаденэктомия

- **Рекомендуется** выполнять расширенную ТЛАЭ при проведении РПЭ при риске метастатического поражения ЛУ >5% [138]. УУР В (УДД 3).

Комментарий. ТЛАЭ является наиболее точным методом оценки состояния тазовых ЛУ у пациентов с РПЖ. По объему выполняемой лимфодиссекции выделяют 3 основных вида ТЛАЭ: ограниченная, стандартная и расширенная. При выполнении стандартной ТЛАЭ удаляют жировую клетчатку с ЛУ между наружной и внутренней подвздошной артерией от уровня бифуркации общей подвздошной артерии до артерии, огибающей лонную кость (купертовой связки). Латеральной границей лимфодиссекции при этом является медиальный край наружной подвздошной артерии, медиальной – obturatorный нерв, задней – запирающая мышца. Во время стандартной лимфаденэктомии удаляют obturatorные и наружные подвздошные ЛУ. При ограниченной ТЛАЭ удаляют только ЛУ запирающей группы. Расширенная ТЛАЭ подразумевает дополнительное удаление клетчатки с ЛУ по ходу внутренних и общих подвздошных сосудов. По данным литературы, удаление данных групп ЛУ позволяет корректно простатировать РПЖ в 94% случаев [139]. По данным некоторых авторов, выполнение ТЛАЭ во время РПЭ никак не влияет на онкологические результаты, в том числе выживаемость после операции [138]. Тем не менее необходимо подчеркнуть важность выполнения расширенной ТЛАЭ для точного стадирования заболевания, так как ни один из диагностических методов на сегодняшний день не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для оценки состояния регионарных ЛУ [138]. Для определения риска наличия лимфогенных метастазов разработан ряд номограмм, основанных на предоперационных факторах прогноза. Наиболее известными являются номограммы Briganti [165, 166], номограмма Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [167], формула Roach [168]. В случае выявления риска наличия лимфогенных метастазов, превышающего 5%, обязательным является выполнение расширенной ТЛАЭ [169, 170].

3.3.3. Тазовая лимфаденэктомия с определением сторожевых лимфоузлов

В последнее время в клиническую практику внедрена методика оценки сторожевых ЛУ (СЛУ) у пациентов с РПЖ. ТЛАЭ с определением СЛУ у пациентов с РПЖ является относительно новым методом уточняющей диагностики лимфогенных ме-

тастазов. В основе метода лежит применение радиоизотопной лимфосцинтиграфии, при которой используют лимфотропный радиофармпрепарат (РФП), способный к избирательному накоплению в ткани ЛУ. Для выполнения данного исследования необходимо специальное материально-техническое обеспечение: оборудование радиоизотопной лаборатории, гамма-камера, детектор гамма-излучений, непосредственно РФП.

Следует отметить, что основной целью ТЛАЭ с определением СЛУ являются обнаружение и удаление всех СЛУ, в том числе расположенных и вне границ стандартной ТЛАЭ, чувствительность достигает 95,2%, по данным мировой литературы [171]. Таким образом, обнаружение СЛУ у пациентов с РПЖ является важным диагностическим этапом при выполнении ТЛАЭ и способствует существенному улучшению ее диагностических результатов. Тем не менее данная методика не относится к стандартным, существуют разногласия, касающиеся технических моментов процедуры (дозировка РФП, индекс накопления РФП для выполнения биопсии СЛУ и т.п.). Для включения методики в стандарты лечения необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований [172].

3.3.4. Невросберегающая радикальная простатэктомия

- **Рекомендуется** выполнять невосберегающую РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ с низким риском экстракапсулярной инвазии опухоли и сохранной эректильной функции [173, 174].

УУР С (УДД 4).

Комментарий. Невросберегающая РПЭ может быть рекомендована большинству мужчин с локализованным РПЖ низкого риска прогрессирования. Относительным противопоказанием к применению данной техники операции является высокий риск экстракапсулярной инвазии (стадия cT2c, дифференцировка опухоли по данным биопсии ISUP >3). Применение валидированных номограмм для расчета риска экстракапсулярной инвазии опухоли позволяет принять решение о применении невосберегающей техники РПЭ или об отказе от выполнения последней [175, 176]. Кроме номограмм для принятия решения о невосберегающей операции рекомендовано выполнять mpMРТ с оценкой состояния сосудисто-нервных пучков [177].

3.3.5. Радикальная простатэктомия у пациентов с РПЖ с лимфогенными метастазами

- **Рекомендуется** выполнять РПЭ пациентам с клинически определяемыми метастазами в ЛУ (cN1) только в рамках клинических исследований [178].

УУР В (УДД 3).

Комментарий. Данные ряда проспективных исследований, сравнивающих показатели выживаемости пациентов с РПЖ с наличием лимфогенных метастазов (pN1), демонстрируют преимущество РПЭ в лечении данной категории пациентов в виде увеличения показателей выживаемости [178].

3.3.6. Неoadъювантная антиандрогенная терапия

- **Не рекомендуется** рутинное проведение неoadъювантного гормонального лечения перед РПЭ, так как оно не влияет на результаты лечения и исходы у пациентов с РПЭ [179, 180]. УУР А (УДД 1).
- У пациентов с РПЖ стадии T1–T2 **не рекомендуется** проводить короткие (3 мес) или длительные (9 мес) курсы неoadъювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона [179]. УУР А (УДД 1).

Таблица 12. Интра- и послеоперационные осложнения РПЭ и роботассистированной лапароскопической простатэктомии
Table 12. Intra- and postoperative complications of radical prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy

Прогнозируемая вероятность явления	Роботассистированная РПЭ, %	Лапароскопическая РПЭ, %	Позадилонная РПЭ, %
Стриктура шейки мочевого пузыря	1,0	2,1	4,9
Несостоятельность анастомоза	1,0	4,4	3,3
Инфекционные осложнения	0,8	1,1	4,8
Повреждение органа	0,4	2,9	0,8
Кишечная непроходимость	1,1	2,4	0,3
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	0,6	0,2	1,4
Частота осложнений в зависимости от степени тяжести			
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	<0,1	0,2	0,2

Комментарии. По данным нескольких исследований, применение неoadъювантной ГТ позволило уменьшить число выявления местно-распространенных опухолей, снизить частоту выявления положительного хирургического края, а также снизить вероятность выявления метастазов в тазовых ЛУ, тем не менее назначение неoadъювантной ГТ никак не повлияло на показатели выживаемости (безрецидивная, опухоль-специфическая) [179]. По этой причине проведение неoadъювантной ГТ перед хирургическим лечением не рекомендуется в рутинной клинической практике.

3.3.7. Осложнения хирургического лечения пациентов с РПЖ

Интра- и послеоперационные осложнения РПЭ в зависимости от типа доступа указаны в табл. 12 [181].

Эректильная дисфункция развивается у всех пациентов после выполнения РПЭ без применения нервосберегающей техники.

К наиболее частым осложнениям при выполнении расширенной ТЛАЭ относят образование лимфокист (10,3–19,8%), а также тромбоз глубоких вен нижних конечностей (менее 1%) [182–184].

3.3.8. Спасительная простатэктомия

• Пациентам с местным рецидивом после ДЛТ, незначительной сопутствующей патологией с целью локального контроля опухоли **рекомендуется** выполнение спасительной РПЭ в медицинских организациях, обладающих достаточным хирургическим опытом [185].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Выполнение спасительной РПЭ при местных рецидивах после ЛТ является оптимальным методом, позволяющим добиться удовлетворительных результатов и локального контроля опухоли. Тем не менее следует учитывать, что риск возникновения осложнений и побочных эффектов при выполнении спасительной РПЭ значительно выше, чем при первичной операции, ввиду фиброза и более медленной регенерации облученных тканей.

По данным обзора литературы, выполненного D. Chade и соавт., показано, что спасительная РПЭ позволяет добиться следующих результатов: показатели 5- и 10-летней выживаемости без биохимического рецидива в диапазоне 47–82 и 28–53% соответственно, а 10-летние показатели ОСВ и общей выживаемости (ОВ) – в пределах 70–83 и 54–89% соответственно. Наиболее значимыми предикторами локализованного характера рецидива, прогрессирования заболевания и ОСВ были уровень ПСА до спасительной РПЭ, а также дифференцировка опухоли по данным биопсии [186].

Спасительную РПЭ следует выполнять только отобранному пациенту с невыраженной сопутствующей патологией, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, уровнем ПСА до операции менее 10 нг/мл, дифференцировкой опухоли ISUP < 2/3, отсутствием отдаленных метастазов до операции, клинической стадией ≤ T2 [186].

По данным метаанализа, спасительная РПЭ ассоциирована с менее благоприятными исходами в плане развития недержания по сравнению с нехирургическими методами лечения [185].

3.4. Лучевая терапия

ЛТ является одним из основных методов лечения РПЖ и может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания. Достижения последних десятилетий в области визуализации, развитие информационных технологий, совершенствование и внедрение в широкую клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования, улучшение способов планирования ЛТ и подведения дозы позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие здоровые органы.

Варианты ЛТ:

- По способу подведения ионизирующего излучения к опухоли:
 - а) ДЛТ;
 - б) контактная ЛТ;
 - в) сочетанная ЛТ.
- По виду ионизирующего излучения:
 - а) квантовое (фотонное);
 - б) корпускулярное (частицы).

В лечении РПЖ применяются разные варианты ЛТ:

- ДЛТ:
 - а) фотонная:
 - стандартная (2D, конвенциональная);
 - конформная (3D);
 - ЛТ с модуляцией интенсивности;
 - б) корпускулярная:
 - протонная (высокоэнергетические протоны);
 - нейтронная (быстрые нейтроны).
- Внутритканевая ЛТ (брахитерапия – БТ):
 - а) БТ с высокой мощностью дозы (высокомощностная, временная);
 - б) БТ с низкой мощностью дозы (низкомощностная, постоянная, непрерывная).
- Сочетанная ЛТ: сочетание двух вариантов подведения дозы – ДЛТ и БТ.
- В качестве радикального метода лечения локализованного РПЖ **рекомендуется** применение ЛТ в комбинации с ГТ (как неадъювантной, так и адъювантной) с целью улучшения выживаемости пациентов [179, 187].

УУР А (УДД 1).

3.4.1. Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространенный способ ЛТ РПЖ – ДЛТ.

Показания к проведению ДЛТ при РПЖ:

- локализованный РПЖ (T1–T2N0M0);
- местно-распространенный РПЖ (T3–T4N0M0), в сочетании с ГТ.

Противопоказания к ДЛТ при РПЖ:

- наличие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, кишечника, свищей;
- предшествующее облучение области малого таза;
- постоянный уретральный катетер;
- инфравезикальная обструкция;
- «микростистис»;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- психические расстройства;
- кахексия.

Преимущества ДЛТ:

- возможность полного излечения;
- доступность;
- меньше ограничений к применению (возраст, сопутствующие соматические заболевания и т.п.);
- отсутствие периоперационных осложнений;
- возможность лечения амбулаторно.

Недостатки ДЛТ:

- длительность лечения (радикальные курсы лечения в режиме традиционного фракционирования до 1,5–2,0 мес);
- невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- невозможность излечения сопутствующей доброкачественной гиперплазии.

Конвенциональная ДЛТ при РПЖ

- Пациентам с локализованным РПЖ (T1–T2N0M0) в сочетании с ГТ, пациентам с местно-распространенным РПЖ (T3–T4N0M0) **рекомендуется** проведение ДЛТ [179, 187]. **УУР С (УДД 5).**
- При отсутствии возможности выполнения конформной (3D) ДЛТ **рекомендовано** проведение ДЛТ с использованием 2D-планирования (конвенциональной), при которой ПЖ и семенные пузырьки идентифицируются исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь, прямая кишка) [187–189]. **УУР А (УДД 1).**

Комментарии. При проведении конвенциональной ДЛТ применяют режим традиционного фракционирования дозы в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 65–70 Гр. При необходимости облучения регионарных ЛУ СОД на область таза составляет 45–50 Гр [190].

Конформная ДЛТ при РПЖ

Конформная ДЛТ (ДЛТ на медицинских ускорителях электронов) при РПЖ реализуется тормозным излучением высокоэнергетических линейных ускорителей электронов, укомплектованных многоплестковым коллиматором, после проведения объемного (3D) дозиметрического планирования.

Методика конформной ЛТ предусматривает реализацию последовательно выполняемых мероприятий:

- Рентгено-топометрическая подготовка пациента на компьютерном томографе в положении пациента, идентичном положению при облучении, с обязательным использованием иммобилизирующих приспособлений, обеспечивающих фиксацию пациента при его комфортном и функциональном положении.
- Определение объемов облучения (на основе серии компьютерных томограмм, полученных при СКТ-топометрии). Необходимо учитывать всю информацию, полученную при выполнении диагностических исследований, а также клинические, конституциональные, патоморфологические факторы.
- 3D-дозиметрическое планирование лечения (ДЛТ).

- Верификация позиционирования пациента.
- Реализация сеансов ДЛТ.

Выбор тактики лечения РПЖ определяется принадлежностью пациента к той или иной прогностической группе [191].

- **Рекомендованы к применению следующие виды конформной ДЛТ:** 3D-конформная ЛТ (3D-CRT), ЛТ с модуляцией интенсивности (intensive modulated radiation therapy – IMRT), с визуальным контролем (IG-IMRT) – использование данных современных технологий ДЛТ в лечении РПЖ позволяет выполнять эскалацию дозы в опухоли, что приводит к улучшению результатов лечения (выживаемости), а снижение дозы на критические органы уменьшает риск развития осложнений [192–199].

УУР В (УДД 2).

- **Рекомендовано** режим конформной ЛТ определять исходя из риска прогрессирования РПЖ:
 - Низкий риск прогрессирования – проведение конформной ЛТ в СОД 74–78 Гр. В объем облучения включают ПЖ (± семенные пузырьки). Облучение ЛУ таза и/или проведение ГТ не показано.
 - Промежуточный риск – проведение конформной ЛТ в СОД 74–78 Гр 5 в сочетании с неoadъювантной 6, сопутствующей и адъювантной ГТ (в течение 4–6 мес). В объем облучения включают ПЖ и семенные пузырьки 7 [98].
 - Высокий риск – проведение конформной ЛТ в СОД 74–81 Гр⁵ в сочетании с неoadъювантной⁶, сопутствующей и адъювантной ГТ (в течение 24–36 мес). В объем облучения включают ПЖ и семенные пузырьки⁷ [98, 200–211].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. У пациентов с очень высоким риском прогрессирования рекомендовано проведение широкопольной ЛТ – сочетание облучения лимфатических коллекторов малого таза и дополнительного локального облучения семенных пузырьков, ПЖ (с последовательным сокращением объема облучаемых тканей) [200].

При необходимости облучения регионарных ЛУ объемы облучения определяют в соответствии с рекомендациями Группы по изучению эффективности лучевой терапии Radiation therapy oncology group (RTOG) [201, 202].

Ограничения по дозам облучения на критические органы [203, 204]

Критическими структурами (органами риска) при проведении ЛТ РПЖ являются прямая кишка, мочевой пузырь, луковица полового члена, кишечник, головки бедренных костей. Оконтуривание органов риска осуществляется в соответствии с рекомендациями RTOG [205].

Оценка токсичности. Острая и поздняя токсичность лечения оценивается в соответствии с классификациями RTOG/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [206].

Гипофракционирование. В последние годы обоснованно возрастает интерес к применению при ЛТ РПЖ режимов гипофракционирования, предусматривающих увеличение РОД, уменьшение количества фракций и времени лечения. В рандомизированных исследованиях при проведении ЛТ (IMRT, image guided radiation therapy – IGRT) изучены режимы умеренного гипофракционирования (в РОД 2,4–4,0 Гр за фракцию в течение 4–6 нед); получены данные о том, что эти режимы обладают эффективностью и токсичностью, вполне сопоставимыми с таковыми при традиционном фракционировании дозы [207–211]. Режимы умеренного гипофракционирования могут быть использованы при конформном облучении РПЖ как альтернатива традиционному режиму, но при выполнении условий высокой прецизионности (точности) облучения мишени посредством использования технологий IGRT, IMRT.

⁵Эскалация СОД ≥ 74 Гр способствует улучшению выживаемости у пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания. С целью снижения риска развития лучевых осложнений при эскалации СОД рекомендовано применение технологии ЛТ с модуляцией интенсивности под контролем изображений (IG-IMRT).

⁶Назначение неoadъювантной ГТ до начала ДЛТ у пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания способствует уменьшению объема ПЖ, купированию местных симптомов заболевания, снижению частоты развития лучевых осложнений.

⁷У пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания при наличии дополнительных факторов неблагоприятного прогноза может быть рассмотрена целесообразность включения в объем облучения регионарных ЛУ [98].

Реализация режимов экстремального гипофракционирования, применяющихся при IG-IMRT (SBRT) и предусматривающих подведение РОД $\geq 6,5$ Гр за несколько фракций, возможна только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии [98].

Паллиативная ЛТ

• Пациентам при наличии распространенных форм заболевания с целью улучшения качества жизни (уменьшение дизурической симптоматики, болевого синдрома, гематурии) и максимально возможного в таких случаях терапевтического воздействия на опухоль ПЖ **рекомендуется** применение паллиативной ЛТ [212].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Режим фракционирования: РОД 2–3 Гр ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД, эквивалентной 50 Гр. В случае достижения терапевтического эффекта после проведения паллиативного лечения и улучшения соматического состояния пациента необходимо рассматривать возможность продолжения лечения по радикальной программе.

Симптоматическая ЛТ

• Пациентам с РПЖ для купирования или уменьшения проявлений заболевания (болевого синдром при метастатическом поражении костей скелета) с целью улучшения качества жизни (уменьшение или купирование боли) **рекомендуется** применение симптоматической ЛТ [212–214].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Режим фракционирования определяют конкретной клинической ситуацией, соматическим состоянием пациента.

Возможно применение нескольких режимов 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.

3.4.2. Брахитерапия (внутриканальная лучевая терапия)

БТ заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников непосредственно в ткань ПЖ. При РПЖ применяют как низкоэнергетическую (источник излучения постоянно находится в тканях), так и высокоэнергетическую (источник излучения временно находится в тканях) БТ. БТ основана на временном или постоянном внедрении источников излучения в пораженный орган.

В настоящее время БТ в подгруппе пациентов низкого и промежуточного риска наравне с РПЭ и ДЛТ является эффективным методом лечения РПЖ [215–217].

Низкоэнергетическая БТ

Показания к проведению низкоэнергетической БТ при РПЖ:

- уровень ПСА ≤ 10 нг/мл;
- сумма баллов по Глиссону 6 (3+3) либо 7 (3+4) менее 33% биоптатов;
- клинически T1c–T2a, N0, M0;
- объем ПЖ ≤ 50 см³.

Противопоказания:

- абсолютные:
 - наличие метастазов;
 - ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 5 лет;
- относительные:
 - наличие простатита;
 - большой размер ПЖ;
 - заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т.д.);

– возраст пациента;

– выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале International Prostate Symptom Score – IPSS, наличие большого количества остаточной мочи).

- При локализованном РПЖ **рекомендуется** применение постоянной БТ, при которой в ПЖ вводят радиоактивные источники I-125 (период полураспада 60 дней) или Pd-103 (период полураспада 17 дней) [216, 218].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения БТ позволяет подвести более высокую СОД к ПЖ с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении ДЛТ. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем ТРУЗИ. Рекомендуемые дозы для самостоятельной БТ при имплантации I-125 составляют 140–160 Гр и 110–125 Гр при имплантации Pd-103.

При использовании различных современных методик имплантации ТУР в анамнезе и объеме ПЖ не являются ограничением в проведении БТ [215, 216]. Проведенные исследования показали также, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения имплантации [217], а воспалительные заболевания кишечника не приводят к увеличению гастроинтестинальной токсичности [219]. Возраст пациента также не является лимитирующим фактором при проведении БТ: переносимость процедуры практически сравнима для разных возрастных групп, а хорошие результаты безрецидивной выживаемости среди более молодых пациентов расширяют возможности применения методики [220].

Высокоэнергетическая БТ

Высокоэнергетическая БТ подразумевает использование временных источников излучения с активностью от 1,200 сГр/ч и выше. Наиболее часто в практике используется источник иридия-192 (¹⁹²Ir), имеющий период полураспада порядка 72 сут.

Использование высокоэнергетической БТ (методика временной имплантации), предусматривающей извлечение радионуклидов после окончания облучения, по сравнению с постоянной имплантацией также нашло широкое применение в клинической практике. Это обусловлено тем, что данная технология позволяет более точно и равномерно формировать дозное поле во всем облучаемом объеме, проводить радикальное лечение как в самостоятельном варианте, так и в разных сочетаниях с ДЛТ.

Показания к проведению высокоэнергетической БТ при РПЖ:

- уровень ПСА без верхней границы, но без наличия метастазов⁸;
- сумма баллов по Глиссону до 10⁸;
- клинически T1–T3, N0, M0⁸;
- объем ПЖ ≤ 50 см³ (большой объем не является противопоказанием).

Противопоказания:

- абсолютные:
 - наличие метастазов;
 - невозможность проведения анестезии, нахождения в положении лежа;
 - наличие прямокишечной фистулы;
- относительные:
 - ТУР в анамнезе (проведение БТ не ранее 6 мес после ТУР);
 - уродинамические показания (кроме выраженных симптомов обструкции. IPSS > 20, Q_{max} < 10 мл/с).

В отличие от низкоэнергетической БТ данный метод лечения ввиду своих особенностей и преимуществ позволяет проводить лечение практически у всех пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ. С точки зрения современной радиобиологии при проведении ЛТ РПЖ предпочтительно применение режимов гипофракционирования и, следовательно, высокоэнергетической БТ, которая имеет потенциал быть более эффективной методикой по сравнению с традиционными

⁸Имеется в виду возможность применения в сочетанном режиме (ДЛТ+БТ).

технологиями лучевого лечения даже с эскалацией дозы, а также с низкоомощностной БТ.

Преимущества высокоомощностной БТ

При сравнении методик высоко- и низкоомощностной БТ в лечении РПЖ, согласно рекомендациям Международного агентства по атомной энергии [221], высокоомощностная внутритканевая ЛТ имеет ряд следующих преимуществ:

- устранение радиационных доз на персонал и посетителей;
- исключение подготовки и транспортировки источников для каждого пациента;
- меньший дискомфорт и более низкие риски тромбозов в связи с коротким временем пребывания пациента в литотомическом положении;
- оптимизация распределения дозы;
- возможность интеграции ДЛТ и высокоомощностной БТ, что приводит к сокращению общей продолжительности лечения и потенциально лучшему контролю за опухолью;
- более высокая пропускная способность пациентов в крупных специализированных центрах;
- более короткий период обучения персонала по сравнению с внедрением низкоомощностной БТ;
- отсутствие миграции источника относительно целевого объема в течение всего времени лучевого лечения;
- более эффективный потенциал оптимизации дозы-объема, связанный с технологией движения источника;
- меньшая токсичность из-за улучшенной защиты зон риска: уретра, прямая кишка и мочевой пузырь, а также луковица полового члена.

Недостатки высокоомощностной БТ

Согласно тем же рекомендациям Международного агентства по атомной энергии [221] у высокоомощностной БТ есть и ряд недостатков:

- необходимость обеспечения высокого уровня гарантии качества перед каждым применением высокоомощностной БТ, связанного с использованием в схеме лечения нескольких фракций, требующих повторного введения интрататов;
- отсутствие сравнительных и проспективных рандомизированных исследований по качеству жизни;
- неясная экономическая выгода по сравнению с низкоомощностной БТ, однако при высокой пропускной способности центра монотерапия ¹⁹²Ir имеет экономическое преимущество.

Режимы проведения высокоомощностной БТ

Высокомощностная БТ может выполняться как самостоятельный метод лечения пациентов с РПЖ из группы низкого и промежуточного риска, так и в сочетании с ДЛТ при лечении пациентов с локализованным РПЖ из группы высокого риска.

В клинической практике при проведении высокоомощностной БТ в режиме монотерапии наиболее часто используют следующие режимы подведения дозы:

- 1 имплантация – 1 фракция по 19 Гр, 2 фракции по 12–15 Гр, 3 фракции по 10–11,5 Гр, 4 фракции по 8,5–9,5 Гр, 6 фракций по 6,5–7 Гр;
- 2 имплантации – 2 фракции по 12–15 Гр, 6 фракций по 6,5–7 Гр;
- 3 имплантации – 3 фракции по 10–11,5 Гр.

Высокомощностная БТ с использованием 2 и более имплантаций характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью. При осуществлении этой технологии стандартный интервал между имплантациями составляет от 1 до 3 нед.

В настоящее время подведение 19 Гр за 1 фракцию может быть рекомендовано только в рамках исследовательских протоколов.

При проведении высокоомощностной БТ в качестве компонента сочетанного лучевого лечения пациентов с РПЖ из группы промежуточного и высокого риска часто применяются следующие режимы подведения дозы: 16 Гр за 3 фракции, 11–22 Гр за 2 фракции и 12–15 Гр за 1 фракцию. Имеются доказательства эквивалентной эффективности и сопоста-

вимой низкой токсичности высокоомощностной БТ в режимах: 1 фракция 15 Гр и 2 фракции по 10 Гр.

- **Рекомендуемыми** режимами подведения дозы при выполнении высокоомощностной БТ в режиме монотерапии являются: 2 фракции (2 имплантации) по 10–15 Гр каждая; 3 фракции (3 имплантации) по 10–11,5 Гр каждая. Во всех случаях суммарная доза на ПЖ ($\lambda/\beta=1,5-3$) должна быть не менее дозы, эквивалентной 100 Гр в режиме обычного (2 Гр) фракционирования [218].

УУР С (УДД 5).

- При использовании высокоомощностной БТ как этапа сочетанной ЛТ **рекомендован** режим – 1 фракция 15 Гр [218].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с рецидивом РПЖ после проведенной ДЛТ или БТ, а также у пациентов после нерадикально выполненной простатэктомии **рекомендуется** проведение спасительной (сальважной) низкоомощностной или высокоомощностной БТ [218, 222, 223].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. При применении спасительной высокоомощностной БТ ¹⁹²Ir можно выделить следующие преимущества: во-первых, уменьшается СОД с 60–70 Гр при традиционной спасительной ДЛТ до 15–18 Гр при спасительной высокоомощностной БТ без потери летального радиобиологического эффекта на рецидивные клетки РПЖ, что, в свою очередь, значительно уменьшает лучевые нагрузки на критические органы и тем самым снижает риск развития лучевых повреждений; во-вторых, в отличие от ГТ, спасительная высокоомощностная БТ является радикальным методом лечения рецидива РПЖ.

Следует отметить, что спасительная БТ должна выполняться в специализированных центрах, имеющих большой опыт проведения процедур БТ.

3.5. Лекарственная терапия

Выбор лекарственной терапии определяется в конкретной клинической ситуации в соответствии с инструкциями по медицинскому применению конкретных лекарственных препаратов, наличием показаний к применению и противопоказаний у пациента.

3.5.1. Факторы прогноза выживаемости пациентов РПЖ с впервые выявленным мРПЖ

Медиана выживаемости пациентов с впервые выявленным мРПЖ составляет около 42 мес [224]. Однако данная популяция пациентов является неоднородной. Предложен ряд прогностических факторов выживаемости, включая количество и локализацию костных метастазов, наличие висцеральных метастазов, группу ISUP, распространенность заболевания (малый или большой объем поражения), уровень ПСА через 7 мес от момента начала терапии [225–228].

3.5.2. Гормональная терапия 1-й линии

Первичная андрогендепривационная терапия (АДТ) является стандартом помощи на протяжении более 50 лет [230]. Отсутствуют доказательства 1-го уровня, подтверждающие преимущество конкретного вида ГТ: орхизектомии, применения агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или антагонистов ЛГРГ. Исключение составляют пациенты с угрожающей компрессией спинного мозга, для которых предпочтительными вариантами являются двусторонняя орхизектомия или применение антагонистов ЛГРГ.

По данным современных методов диагностики, уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл.

Таблица 13. Прогностические факторы на основании исследования SWOG 9346 [229]	
Table 13. Prognostic factors based on the SWOG 9346 study [229]	
ПСА после 7 мес кастрации, нг/мл	Медиана выживаемости, мес
<0,2	75
0,2–4	44
>4	13

В нескольких исследованиях было показано, что при более низком уровне тестостерона результаты лечения стабильно выше, чем при традиционном уровне <50 нг/дл (1,7 нмоль/л). В связи с этим современным кастрационным уровнем тестостерона считается уровень <20 нг/дл (0,7 нмоль/л). При этом кастрационный уровень, рассматриваемый регуляторными органами и используемый в клинических исследованиях по АДТ при РПЖ, по-прежнему остается <50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

Агонисты ЛГРГ

• **Рекомендуется** назначение синтетических аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, код Анатомо-терапевтическо-химической классификации H01 – Гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги (медикаментозная кастрация), при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод является равноэффективным хирургической кастрации [231].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсибилизация 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 ее до посткастрационного уровня на 21–28-й день. Для профилактики синдрома вспышки у пациентов с мРПЖ 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 ВУ ПСА <12 мес и уровне оПСА >50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;
 - местно-распространенный РПЖ (T3–4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением;
 - мРПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).
- Для лечения РПЖ **рекомендуется** применение агонистов ЛГРГ [231, 232].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Применяются следующие режимы терапии:

- **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**** 3,75, 7,5, 11,25, 22,5 или 45 мг в зависимости от длительности действия и формы выпуска (производителя).
- **Трипторелин**** 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или трипторелин** 11,25 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 мес; 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.

Крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с препаратом бусерелин проведено не было.

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 остается дискуссионной.

Антагонисты ЛГРГ

В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты конкурентно связываются с ЛГРГ-рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки».

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** является боль в зоне инъекции (средней или легкой степени), выявленная у 40% пациентов преимущественно после первого введения.

Объединенные данные шести проспективных рандомизированных исследований фазы III, в которых приняли участие 2328 мужчин в период с 2005 по 2012 г., по сравнительной оценке эффективности агонистов ЛГРГ в сравнении с антагонистами были проанализированы для установления возможных различий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний после начала приема агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в сравнении с применением антагонистов ЛГРГ (дегареликса**). В сравнении с агонистами ЛГРГ применение антагониста ЛГРГ дегареликса** приводило к уменьшению числа сердечно-сосудистых явлений на 56% у пациентов с РПЖ, имевших сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [233].

Данная гипотеза была подтверждена данными проспективного рандомизированного исследования II фазы, сравнивающего агонисты и антагонисты ЛГРГ у пациентов с распространенным РПЖ, имеющих заболевания сердца в анамнезе. Пациенты, получавшие антагонисты ЛГРГ, имели достоверно меньше событий со стороны сердца в течение 1 года терапии в сравнении с агонистами ЛГРГ [234]. Исследование III фазы PRONOUNCE [235] в настоящее время проходит для получения дополнительного подтверждения сведений, полученных в рамках данного исследования.

В рамках исследования CS21 дополнительно проводился анализ эффективности проводимого лечения в отношении концентраций ЩФ. Исходный уровень С-ЩФ был высоким у пациентов с метастатической стадией заболевания. У пациентов с метастатической стадией заболевания или у пациентов с исходным уровнем ПСА ≥50 нг/мл выраженное снижение уровня С-ЩФ отмечалось при приеме дегареликса по сравнению с группой агониста ЛГРГ. В отличие от пациентов группы агониста ЛГРГ, у пациентов группы терапии дегареликсом низкий уровень С-ЩФ сохранялся на протяжении всего периода исследования [236].

• У пациентов с первыми признаками компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией **рекомендуется** применение антагонистов ЛГРГ (дегареликс**) [236, 237].

УУР В (УДД 1).

АДТ с применением нестероидных антиандрогенов

На основании Кокрановского систематического обзора терапия с применением нестероидных антиандрогенов в монорежиме по сравнению с кастрацией (медикаментозной или хирургической) была менее эффективным видом терапии с точки зрения ОВ, клинического прогрессирования, неэффективности лечения и прекращения терапии вследствие нежелательных явлений (НЯ) [232].

• Пациентам со стадией M1, получающим лечение агонистами ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» **рекомендуется** начальная краткосрочная терапия антиандрогенами (Анатомо-терапевтическо-химическая классификация – G03NB – Антиандрогены и эстрогены) [232, 238–241].

УУР А (УДД 1).

• У пациентов со стадией заболевания M1 терапия только с применением антиандрогенов (в монорежиме) **не рекомендуется** [232].

УУР А (УДД 1).

Сравнение интермиттирующей и непрерывной антиандрогенной терапии

Клиническую эффективность антиандрогенной интермиттирующей ГТ (ИГТ) рассматривали в трех независимых обзорах [242–244] и двух метаанализах [245, 246]. Все указанные обзоры содержали данные восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ), из которых только три были проведены у пациентов исключительно при наличии отдаленных

метастазов (M1). Пять оставшихся исследований включали разные группы пациентов, преимущественно с местным распространением опухоли или рецидивом заболевания.

Исследование SWOG 9346 является самым крупным, оценившим эффективность ИГТ у пациентов со стадией M1b [247]. Из 3040 пациентов, прошедших скрининг, в итоге только 1535 пациентов соответствовали критериям включения. Это подчеркивает, что только около 50% пациентов со стадией M1b с наилучшим ответом по ПСА на индукционный курс АДТ подойдут для проведения интермиттирующего режима. Исследование было спланировано с целью демонстрации сопоставимых результатов ИГТ и постоянной АДТ, что было достигнуто в качестве первичной конечной точки, тем не менее полностью исключить меньшую выживаемость при применении ИГТ на основании результатов данного исследования не представляется возможным.

Другие исследования не продемонстрировали никакого различия выживаемости с общим отношением рисков (ОР) для ОВ 1,02 (0,94–1,11) [242]. По материалам данных обзоров и метаанализов пришли к заключению, что различие в ОВ или ОСВ между ИГТ и постоянной ГТ маловероятно. В недавно проведенном обзоре имеющихся данных исследования фазы III подчеркиваются ограничения в большинстве исследований и предлагается с осторожностью интерпретировать результаты анализа не меньшей эффективности [248]. Ни в одном из исследований, в которых проводилось сравнение ИГТ и постоянной ГТ у пациентов с M1, не показано преимущества выживаемости, однако при постоянной ГТ отмечена тенденция в плане улучшения ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Большинство из этих исследований тем не менее были исследованиями не меньшей эффективности, т.е. спланированными с целью показать сопоставимые результаты. В отдельных когортах отрицательное воздействие на половую функцию было менее выраженным при проведении ИГТ. Существует тенденция в пользу ИГТ с точки зрения качества жизни, особенно относительно связанных с исследуемой терапией побочных эффектов, таких как приливы [249, 250].

Таким образом, отсутствие каких-либо преимуществ относительно выживаемости у пациентов с M1 демонстрирует, что ИГТ следует рассматривать в качестве варианта для хорошо информированного пациента, обеспокоенного значимыми побочными эффектами терапии.

Пороговое значение уровня ПСА, при котором АДТ должна быть прекращена или продолжена в качестве ИААД, еще необходимо определить в проспективных исследованиях [243, 251]. Тем не менее среди большого числа авторов существует консенсус по следующему утверждению: ИГТ основана на интермиттирующей кастрации; в связи с этим допустимым является применение только препаратов, приводящих к кастрации.

Применение антагонистов ЛПРГ может являться альтернативой применению агонистов.

Цикл индукционной АДТ не должен превышать 9 мес, в противном случае восстановление уровня тестостерона маловероятно.

Антиандрогенная терапия должна быть прекращена только при выполнении всех следующих критериев:

- пациент хорошо информирован и привержен лечению;
- отсутствует клиническое прогрессирование;
- имеется четкий ответ уровня ПСА на терапию, эмпирически установленный уровень ПСА при метастатическом заболевании менее 4 нг/мл.

Тщательное последующее наблюдение является обязательным и должно включать клиническое обследование каждые 3–6 мес. По мере прогрессирования заболевания должно быть более частым последующее наблюдение.

Измерение уровня ПСА должно всегда проводиться одной и той же лабораторией.

Терапию возобновляют при клиническом прогрессировании у пациента или превышении предварительно определенного (установленного эмпирически) порогового значения уровня ПСА: как правило, у пациентов со стадией M1 при уровне 10–20 нг/мл.

Продолжительность курсов АДТ составляет не менее 3–6 мес.

Последующие циклы терапии основаны на тех же принципах до появления первых признаков резистентности к кастрации.

Еще предстоит определить группу пациентов, которым ИГТ приносит максимальную пользу, однако наиболее важным фактором, вероятно, является ответ на первый цикл ИГТ, например, ответ на лечение по уровню ПСА [243].

Интермиттирующее лечение следует предлагать только хорошо мотивированным пациентам со стадией M1 с выраженным ответом уровня ПСА после периода индукции.

Немедленная АДТ по сравнению с отсроченной

У пациентов с наличием симптомов немедленная терапия является обязательной. Однако вследствие отсутствия исследований хорошего качества еще существует противоречие в отношении пациентов с мРПЖ без симптомов. По данным ряда исследований немедленная АДТ не приводила к улучшению ОСВ, хотя проведение немедленной АДТ значимо снижало риск прогрессирования заболевания [232, 252, 253].

- У пациентов со стадией M1 с наличием симптомов **рекомендуется** немедленная системная АДТ, направленная на облегчение симптомов и уменьшение риска потенциальных серьезных осложнений прогрессирующего заболевания (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточника) [252, 253].
УУР А (УДД 1).

- У пациентов со стадией M1 без симптомов опухоли **рекомендуется** немедленная системная АДТ, направленная на улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до развития симптомов болезни и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания [252, 253].
УУР А (УДД 1).

3.5.3. Комбинированная терапия

Полная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада)

В крупном рандомизированном исследовании, включившем 1286 пациентов с M1b, не установлено различия между хирургической кастрацией с флутамидом или без него [254]. Однако при применении других антиандрогенов или методов кастрации результаты различались, а в систематических обзорах было показано, что максимальная андрогенная блокада с применением нестероидных антиандрогенов обеспечивает небольшое преимущество в выживаемости (<5%) по сравнению с монотерапией (хирургическая кастрация или применение агонистов ЛПРГ) [255, 256] после пяти лет проводимой терапии [257], в то же время это минимальное преимущество в небольшой подгруппе пациентов должно быть взвешено относительно увеличения частоты побочных эффектов, связанных с долгосрочным применением нестероидных антиандрогенов.

АДТ в комбинации с другими препаратами

Комбинация с абиратероном^{***}

В двух крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучали добавление к АДТ абиратерона^{***} 1000 мг/сут (см. Приложение А3) с преднизолоном (5 мг/сут) у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) [258]. Основная цель данных исследований состояла в улучшении ОВ. Оба исследования продемонстрировали достоверное улучшение ОВ, однако в исследовании LATITUDE с ОР 0,62 (0,51–0,76) – только в подгруппе пациентов с большим объемом метастатического поражения. Значения ОР в исследовании STAMPEDE были очень сходны с 0,63 (0,52–0,76) в общей популяции пациентов [258]. Все дополнительные цели, такие как ВБП, время до радиологического прогрессирования, время до появления боли или время до начала химиотерапии (ХТ), имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии. Статистически достоверных различий количества связанных с лечением случаев смерти не наблюдалось при применении комбинации АДТ с абиратероном^{***} и преднизолоном по сравнению с АДТ [ОР 1,37 (0,82–2,29)]. Тем не менее вдвое большее число пациентов прекратили терапию досрочно по причине токсичности в подгруппах, получавших комбинацию в исследовании STAMPEDE (20%), по сравнению с исследованием LATITUDE (12%). На основании этих данных абиратерон^{***} в комбинации с преднизолоном в сочетании с АДТ следует рассматривать

в качестве стандарта терапии 1-й линии у пациентов с мГЧРПЖ [259].

- У пациентов с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, предлагают АДТ в комбинации с абиратероном*** 1000 мг/сут за один прием натощак ежедневно до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности в сочетании с преднизолоном 5 мг/сут [241].
УУР А (УДД 1).

Комментарии. В настоящее время данное показание к применению абиратерона*** находится в процессе регистрации в РФ.

АДТ в комбинации с ХТ

Проведено 3 крупных рандомизированных исследования [228, 260, 261]. Во всех проводили сравнение только кастрационной ГТ, как стандарта терапии, с подгруппой пациентов, получавших АДТ в комбинации с доцетакселом** (75 мг/м², 1 раз в 3 нед, ХТ начинали не позднее 3 мес от начала ГТ, длительность проводимой терапии – 6 курсов, сопутствующее применение преднизолона не являлось обязательным). Основной целью во всех трех исследованиях являлась оценка ОВ.

В исследовании GETUG 15 включены пациенты с мРПЖ, выявленным первично или при прогрессии заболевания после проведенного радикального лечения [261]. Пациентов стратифицировали на основании предшествующего лечения и групп риска [225]. В исследовании SCAARTED применялись те же критерии включения и пациенты были стратифицированы с учетом объема метастатического поражения; большой объем определялся по наличию висцеральных метастазов или четырех и более костных метастазов по крайней мере с одним очагом вне позвоночника или костей таза [228].

STAMPEDE – это многоступенчатое исследование с несколькими группами, в котором референтная группа (кастрационная гормональная монотерапия) включала 1184 пациентов. В одной из экспериментальных подгрупп применяли доцетаксел** в комбинации с АДТ (n=593), в другой – доцетаксел** в комбинации с золендроновой кислотой** (n=593). В исследовании включены пациенты либо с М1, либо с N1, либо при наличии двух из следующих трех критериев: Т3/4, ПСА>40 нг/мл либо группа ISUP 4–5. Также включены пациенты с рецидивами после местного лечения, если они соответствовали одному из следующих критериев: PSA>4 нг/мл с ВУ ПСА<6 мес или ПСА>20 нг/мл, N1 или M1. Относительно объема метастатического поражения (большой/малый объем) стратификация не применялась [260].

Гематологическая токсичность являлась одним из наиболее частых побочных явлений терапии доцетакселом во всех данных исследованиях. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 12–15% пациентов, фебрильная нейтропения 3–4-й степени – у 6–12%. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора статистически значимо снижало риск развития фебрильной нейтропении. Первичное и вторичное профилактическое лечение с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора должно осуществляться в соответствии с имеющимися руководствами [259, 262].

На основании этих данных доцетаксел** в комбинации с кастрационной АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии у пациентов с впервые выявленным мРПЖ при условии, что они соответствуют критериям приема препарата [259]. Доцетаксел** применяют в стандартной дозе 75 мг/м² в комбинации со стероидами в качестве премедикации. Проведение постоянной терапии кортикостероидами не является обязательным. Всего рекомендуется провести 6 курсов ХТ доцетакселом** в дозе 75 мг/м² в комбинации с АДТ.

Таким образом, стандартом лечения пациентов с впервые выявленным метастатическим или рецидивным гормоночувствительным РПЖ является комбинированная терапия с применением кастрации и назначением абиратерона ацетата** в сочетании с преднизолоном или доцетакселом**. Преимущество в выживаемости для обоих препаратов оказалось сходным [263]. Также не отмечено никакого значимого преимущества ОВ для каждого из препаратов, указанных в недавно опубликованном метаанализе [264]. Оба метода имеют различающиеся и препарат-специфичные побочные эффекты, что требует проведения тщательного мониторинга побочных эф-

фектов во время лечения. Таким образом, выбор терапии будет зависеть от предпочтений пациента, характерных побочных эффектов, доступности препаратов и их стоимости.

- Пациентам, у которых РПЖ манифестирует в стадии М1 и у которых нет противопоказаний к терапии доцетакселом**, **рекомендуется** кастрация в комбинации с ХТ (доцетаксел**) – 6 курсов терапии в дозе 75 мг/м² в комбинации с АДТ. Затем – проведение только АДТ [263–265].
УУР В (УДД 1).

Комбинация с апалутамидом**

В крупном рандомизированном исследовании фазы III TITAN [266] оценивались ВБП и ОВ как первичные конечные точки у пациентов с мГЧРПЖ, которые получали лечение апалутамидом** в сочетании с АДТ по сравнению с плацебо с АДТ. В исследовании было продемонстрировано значимое улучшение показателей ВБП (медиана ВБП не достигнута в группе апалутамида** по сравнению с 22,1 мес в группе плацебо; ОР для прогрессии или смерти 0,48; 95% ДИ 0,39–0,60, p<0,0001) и ОВ (медиана ОВ не достигнута в обеих группах; ОР для смерти 0,67, 95% ДИ 0,51–0,89, p<0,0053). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной.

- У пациентов с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, **рекомендуют** АДТ в комбинации с апалутамидом** 240 мг раз в день перорально до прогрессии или развития непереносимой токсичности [266].
УУР А (УДД 2).

Комбинация с энзалутамидом**

В двух крупных рандомизированных исследованиях (ENZAMET, ARCHES) изучали добавление к АДТ энзалутамида** (160 мг/сут) у пациентов с мГЧРПЖ [267, 268]. В рандомизированном исследовании III фазы ENZAMET сравнивалась терапия энзалутамидом** в комбинации с АДТ с монотерапией АДТ у 1125 пациентов с мГЧРПЖ. Пациенты были стратифицированы по объему метастатического поражения, раннему применению доцетаксела, использованию остеомодифицирующих агентов и по количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии. При первом промежуточном анализе с медианой наблюдения 34 мес была достигнута первичная цель исследования ENZAMET в виде увеличения ОВ пациентов с мГЧРПЖ в группе раннего назначения энзалутамида** в комбинации с АДТ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86; p=0,002). Все дополнительные цели, такие как ВБП с оценкой по уровню ПСА и клиническому прогрессированию, имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии с энзалутамидом**. В рандомизированном исследовании III фазы ARCHES включили 1150 пациентов с мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу комбинации АДТ и энзалутамида** и в группу АДТ + плацебо. Пациентов стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе ХТ доцетакселом (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по объему метастатического поражения (большой и малый объем). При медиане наблюдения 14,4 мес была достигнута первичная цель исследования ARCHES в виде увеличения рентгенологической ВБП (рВБП) у пациентов с мГЧРПЖ в группе назначения энзалутамида** в комбинации с АДТ со снижением риска прогрессирования или смерти на 61% (ОР=0,39; 95% ДИ 0,30–0,50; p<0,001). Профиль безопасности энзалутамида** соответствовал полученным ранее данным в исследованиях с участием пациентов с мКРПЖ. НЯ, связанные с приемом энзалутамида** в данных исследованиях, включали усталость, судороги и гипертензию.

На основании этих данных энзалутамид** (см. Приложение А3) в комбинации с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии 1-й линии у пациентов с мГЧРПЖ.

- У пациентов с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, **рекомендована** АДТ в комбинации с энзалутамидом** [267, 268]. Лечение проводят с применением стандартной дозировки препарата 160 мг/сут до прогрессии или развития непереносимой токсичности.
УУР А (УДД 2).

3.5.4. Локальное лечение первичной опухоли при впервые выявленном метастатическом заболевании

Роль местного лечения, в частности применения ЛТ локально на ПЖ, у пациентов с метастатическим гормоночувствительным заболеванием впервые продемонстрирована в исследовании HORRAD. В исследование включены 432 пациента с мРПЖ, которых рандомизировали на подгруппу терапии с применением только АДТ и подгруппу АДТ в комбинации с ДЛТ на зону ПЖ. ОВ в подгруппах значимо не различалась; ОР 0,9 (0,7–1,14); медиана времени до биохимического прогрессирования (рост ПСА) была значимо большей в группе ЛТ+АДТ; ОР 0,78 (0,63–0,97) [269]. В исследовании STAMPEDE включили 2061 пациента с гормоночувствительным РПЖ, которых рандомизировали в сравнимые группы только АДТ и АДТ в комбинации с ДЛТ на зону ПЖ. В данном исследовании было подтверждено, что проведение ЛТ не повлияло на улучшение ОВ у пациентов общей выборки. Однако после получения результатов исследования SCHAARTED пациентов распределили по категориям в зависимости от объема поражения. В подгруппу небольшого объема метастатического поражения вошли 819 пациентов, в подгруппе большого объема – 1120 пациентов. В подгруппе малого объема поражения отмечено значимое преимущество комбинированного лечения (ГТ+ДЛТ ПЖ) в виде увеличения показателей ОВ. В связи с этим применение ЛТ ПЖ следует рассматривать у пациентов с небольшим объемом метастатического поражения. Пока остается неясным, могут ли эти данные быть экстраполированы на РПЭ как метод местного лечения у больных с малым объемом метастатического поражения.

3.5.5. Метастаз-направленная терапия

У пациентов при рецидивах после местного лечения, чтобы отсрочить системное лечение, было предложено проведение таргетной терапии метастазов. Проведено одно рандомизированное исследование II фазы у пациентов с олигометастатическим РПЖ (наличие ≤ 3 метастатических очагов). В исследование включены 62 пациента; около 1/2 из них имели метастазы только в ЛУ. Исследование показало, что выживаемость без АДТ была большей в подгруппе пациентов, получавших местное лечение по поводу олигометастазов по сравнению с подгруппой наблюдения [270]. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие улучшение ОВ. В систематическом обзоре подчеркивается, что в настоящее время этот подход пока нужно рассматривать в качестве экспериментального [271].

3.5.6. Рекомендации по терапии 1-й линии у пациентов с мГЧРПЖ

- 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 мочеоттока) [252, 253].
УУР А (УДД 3).
- В особенности у пациентов с первыми признаками компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией **рекомендовано** применение антагонистов ЛГРГ [233–236].
УУР В (УДД 2).
- Пациентам со стадией М1 и первыми признаками развивающихся осложнений, таких как сдавление спинного мозга или патологические переломы, **рекомендуется** проводить хирургическое вмешательство и/или местную ЛТ для устранения симптомов болезни [272].
УУР В (УДД 3).
- У пациентов стадии М1 с наличием симптомов заболевания **рекомендована** немедленная системная терапия, направленная на устранение симптомов, улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до симптомной стадии и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания. У пациентов стадии М1 без симптомов опухоли **рекомендована** немедленная системная терапия, направленная на улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до симптомной стадии и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания [252, 253].
УУР А (УДД 1).

Комментарии. У хорошо информированных пациентов 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 [232, 252, 253].

- Пациентам со стадией М1, получающим лечение агонистами ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» предлагают начальную краткосрочную терапию антиандрогенами [238–241, 254, 257].
УУР А (УДД 1).
- У пациентов со стадией заболевания М1 монотерапия антиандрогенами **не рекомендуется** [257].
УУР А (УДД 2).
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, у которых нет противопоказаний к терапии доцетакселом**, предлагают АДТ в комбинации с ХТ (доцетаксел 75 мг/м², 1 день в 21-дневный курс, до 6 курсов доцетаксела**) [225, 228, 260, 261].
УУР А (УДД 1).
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, предлагают АДТ в комбинации с одним из перечисленных препаратов: абиратерон**[#] в сочетании с преднизолоном, апалутамидом или энзалутамидом** [266–268].
УУР А (УДД 1).
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, у которых имеется малый объем метастатического поражения, определенный по критериям SCHAARTED, **рекомендуется** предложить АДТ в сочетании с ЛТ ПЖ [273].
УУР В (УДД 2).
- Не рекомендовано** применение АДТ в комбинации с каким-либо местным лечением (ЛТ/хирургическое вмешательство) вне клинических исследований (за исключением контроля симптомов) пациентам со стадией М1 и большим объемом метастатического поражения [273, 274].
УУР С (УДД 4).
- Пациентам, не желающим рассматривать АДТ в сочетании с терапией доцетакселом**, абиратерона ацетатом**[#] в комбинации с преднизолоном, апалутамидом**, энзалутамидом** или с ЛТ на зону ПЖ или не подходящим для указанного лечения, следует предложить только АДТ в сочетании с терапией антиандрогеном или без него [81, 98, 257].
УУР С (УДД 5).
- У пациентов со стадией М1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 мес. Оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ, определение уровня ПСА, часто с дополнительным определением уровня гемоглобина, креатинина и ЩФ. Также необходимо определять уровень тестостерона, особенно в течение 1-го года [81, 98, 257].
УУР С (УДД 5).
- Интерmittирующее лечение следует предлагать только хорошо мотивированным пациентам со стадией М1 с выраженным ответом уровня ПСА после периода индукции [245, 246].
УУР А (УДД 1).

3.5.7. Лечение кастрационно-резистентного РПЖ

Определение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)
Уровень тестостерона в сыворотке крови < 50 нг/дл или $1,7$ нмоль/л в сочетании с:

- биохимическим прогрессированием: 3 последовательных повышения уровня ПСА с разницей в 1 нед с увеличением на 50% в двух измерениях от надира, при уровне ПСА $> 2,0$ нг/мл или
- рентгенологическим прогрессированием: появление новых очагов: два и более новых очагов в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях) [275].
Только симптоматическое прогрессирование должно быть поставлено под сомнение и подвергнуто дальнейшему исследованию. Этого недостаточно для диагностики КРРПЖ.

Неметастатический КРРПЖ

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению биохимического прогрессирования. Прибли-

зительно у 1/3 из этих пациентов в течение 2 лет возникнут костные метастазы, диагностируемые при сканировании костей [276].

У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием сканирования костей и КТ отдаленными метастазами исходный уровень значения ПСА, скорость нарастания ПСА и ВУ ПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОВ [276, 277]. Эти факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для предотвращения развития метастатического заболевания.

В двух крупных рандомизированных исследованиях фазы III PROSPER [278] и SPARTAN [279] оценивалась безметастатическая выживаемость (ВБМ – выживаемость до появления отдаленных метастазов) как первичная конечная точка у пациентов с неметастатическим КРРПЖ (M0), которые получали лечение энзалутамидом** (PROSPER) по сравнению с плацебо или апалутамидом** (SPARTAN) по сравнению с плацебо соответственно. Статус M0 устанавливали с помощью КТ и сканирования костей. В исследования были включены только пациенты с высоким риском развития метастазов с непродолжительным ВУ ПСА (≤ 10 мес). В обоих исследованиях продемонстрировано значимое улучшение показателей ВБМ: PROSPER – медиана ВБМ составила 36,6 мес в группе энзалутамида** по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо (ОР для метастазов или смерти 0,29; 95% ДИ 0,24–0,35, $p < 0,001$); SPARTAN – медиана ВБМ составила 40,5 мес в группе апалутамида** по сравнению с 16,2 мес в группе плацебо (ОР для метастазов или смерти 0,28, 95% ДИ 0,23–0,35, $p < 0,001$). Время до симптоматического прогрессирования было достоверно выше при применении энзалутамида** (ОР 0,58; 95% ДИ 0,46–0,72, $p < 0,0001$) и апалутамида** по сравнению с плацебо (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,63, $p < 0,001$). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной.

• Мониторинг ПСА раз в 3 мес у мужчин при проведении АДТ **рекомендуется** для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни [276, 277, 280].

УУР С (УДД 4).

• ВУ ПСА **рекомендуется** использовать при принятии решения о терапии пациентов с неметастатическим КРРПЖ [276, 277, 280].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. У пациентов с КРРПЖ и с отсутствием выявляемых метастазов ВУ ПСА является фактором, влияющим на риск появления отдаленных метастазов и ОВ. ВУ ПСА ≤ 10 мес коррелирует с более высоким риском возникновения костных метастазов и смертностью.

• Пациентам с неметастатическим КРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 мес) **рекомендуется** назначение апалутамида** или энзалутамида** в комбинации с АДТ [278, 279].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы с включением пациентов с неметастатическим КРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 мес) продемонстрировано значимое снижение риска развития метастазов при назначении апалутамида** или энзалутамида** в комбинации с АДТ по сравнению с плацебо и ГТ. В обоих исследованиях было показано, что добавление ингибиторов андрогеновых рецепторов к АДТ не приводит к усугублению токсичности, частота НЯ 3–4-й степени была низкой в обоих исследованиях.

При ВУ ПСА ≤ 10 мес назначение в следующих дозировках:

- апалутамид** 240 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности;
- энзалутамид** 160 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности или смена ГТ.

При ВУ ПСА > 10 мес рекомендуются продолжение АДТ и динамическое наблюдение или смена ГТ [276, 277, 280].

мКРРПЖ

Стандартная АДТ у пациентов с КРРПЖ

В итоге, несмотря на кастрацию, у пациентов с РПЖ будут определяться признаки прогрессирования заболевания. В двух

исследованиях показано только минимальное преимущество выживаемости у пациентов, продолжавших применение аналогов ЛГРГ во время терапии 2 и 3-й линии [281, 282]. Однако в отсутствие проспективных данных незначительное потенциальное преимущество продолжения АДТ превосходит минимальный риск лечения. Кроме того, во всех рандомизированных исследованиях продолжалось применение андрогенной супрессии во всех последующих курсах лечения, по этой причине кастрационную терапию, направленную на снижение уровня эндогенного тестостерона, следует продолжить у всех пациентов с КРРПЖ.

Терапия 1-й линии мКРРПЖ

Абиратерона ацетат**

• Абиратерон** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ в 1-й линии (до применения доцетаксела**) [283].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Оценка эффективности терапии с применением абиратерона ацетата** проводилась в исследовании COU-AA-302 III фазы с участием 1088 пациентов с мКРРПЖ с бессимптомным течением или легкой симптоматической заболеванием, ранее не получавших ХТ. Пациентов рандомизировали в группы абиратерона ацетата** и плацебо, обе – в комбинации с преднизолоном [283]. Пациенты с висцеральными метастазами были исключены. Основными факторами стратификации были статус по шкале ECOG 0 или 1. ОВ и рВБП являлись основной первичной конечной точкой. При медиане последующего наблюдения 22,2 мес наблюдалось значительное улучшение рВБП (медиана 16,5 по сравнению с 8,2 мес, ОР 0,52, $p < 0,001$) при терапии абиратерона ацетатом**. На момент окончательного анализа данных с медианой последующего наблюдения 49,2 мес конечная точка ОВ являлась статистически значимо лучшей в группе данного препарата (34,7 по сравнению с 30,3 мес, ОР 0,81, 95% ДИ 0,70–0,93; $p = 0,0033$) [284]. НЯ, связанные с избытком минералокортикоидов и нарушением функции печени, чаще встречались в группе абиратерона ацетата**, но среди них преобладала токсичность 1–2-й степени выраженности. При анализе в подгруппах исследования было показано, что препарат одинаково эффективен в пожилом возрасте (> 75 лет) [285].

Энзалутамид**

• Энзалутамид** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов мКРРПЖ в 1-й линии (до применения доцетаксела**) [286, 287].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Рандомизированное исследование III фазы (PREVAIL) [288] включило сходные популяции пациентов с проведением сравнения энзалутамида** и плацебо. Пациенты с висцеральными метастазами включались в исследование, однако их число было небольшим. Прием кортикостероидов был разрешен, но не являлся обязательным. Исследование PREVAIL было проведено с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших ХТ, и продемонстрировало значимое улучшение рВБП (ОР 0,186; ДИ 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,706; ДИ 0,6–0,84, $p < 0,001$). Снижение уровня ПСА $> 50\%$ наблюдалось у 78% пациентов. Наиболее распространенными клинически значимыми НЯ были утомляемость и артериальная гипертензия. Энзалутамид** был одинаково эффективен и имел хорошую переносимость у пациентов в возрасте > 75 лет [289], а также у пациентов с висцеральными метастазами или без них [290].

Энзалутамид** также сравнивали с бикалутамидом в дозе 50 мг 1 раз в сутки в рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы (TERRAIN) [286], показано значимое улучшение ВБП (15,7 мес по сравнению с 5,8 мес, ОР 0,44, $p < 0,0001$) в пользу энзалутамида**. По результатам продолжительного последующего наблюдения и заключительного анализа преимущество в ОВ и рВБП было также подтверждено [287].

Доцетаксел**

• Доцетаксел** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ в 1-й линии,

особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективности инициальной АДТ и выраженным болевым синдромом [291, 292].

УР А (УДД 1).

Комментарии. При проведении ХТ на основе доцетаксела** наблюдалось значимое увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 мес по сравнению с терапией митоксантроном в комбинации с преднизолоном [291, 293]. Стандарт ХТ 1-й линии – доцетаксел** в дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 нед в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки, до 10 курсов. Преднизолон может быть исключен при наличии противопоказаний либо отсутствии выраженных симптомов. Следующие независимые прогностические факторы: висцеральные метастазы, боль, анемия (гемоглобин <13 г/дл), отрицательная динамика при остеосцинтиграфии и предшествующее применение эстрамустина могут помочь стратифицировать ответ на доцетаксел**. Пациентов распределили в три группы риска: низкого риска (0 или 1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3 или 4 фактора) – и продемонстрировали оценку трех значимо различающихся медиан ОВ – 25,7, 18,7 и 12,8 мес соответственно [294].

Примечание. Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела** [295], однако должно быть уделено внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям по причине высокого риска развития нейтропнических осложнений в данной когорте пациентов [296]. У пациентов с мКРРПЖ с невозможностью проведения стандартной схемы и дозы терапии допускается применение доцетаксела** 50 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в 2 нед с учетом меньшей токсичности данного режима [292].

Терапия 2-й линии при мКРРПЖ

У всех пациентов, получающих терапию по поводу мКРРПЖ, в итоге наблюдается прогрессирование заболевания по причине развития резистентности применяемому лечению. При переходе на новую линию терапии рекомендуется использовать лекарственные препараты с иным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности.

Кабазитаксел**

Кабазитаксел** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом** и выраженным болевым синдромом [297–301].

УР А (УДД 2).

Комментарии. Кабазитаксел** является таксаном II поколения с активностью при злокачественных новообразованиях, резистентных к доцетакселу. В крупном проспективном рандомизированном исследовании III фазы (исследование TROPIC) было проведено сравнение эффективности комбинации кабазитаксела** с преднизолоном относительно комбинации митоксантрона с преднизолоном у 755 пациентов с мКРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом** [297]. Пациенты получили максимум 10 курсов кабазитаксела** (25 мг/м² в виде внутривенных инфузий каждые 3 нед) или митоксантрона (12 мг/м²) в комбинации с преднизолоном (10 мг/сут). Первичной конечной точкой являлся показатель ОВ, который был значимо выше при применении кабазитаксела** (медиана ОВ 15,1 по сравнению с 12,7 мес, $p < 0,0001$). Также наблюдалось достоверное улучшение показателей ВВП (медиана ВВП 2,8 по сравнению с 1,4 мес, $p < 0,0001$), частоты объективного ответа согласно критериям RECIST (14,4% по сравнению с 4,4%, $p < 0,005$) и частоты ответов по уровню ПСА (39,2% по сравнению с 17,8%, $p < 0,0002$). Связанные с лечением побочные эффекты 3–4-й степени по ВОЗ значимо чаще развивались в группе кабазитаксела**, особенно проявления гематологической токсичности (68,2% по сравнению с 47,3%, $p < 0,0002$), а также негематологической (57,4% по сравнению с 39,8%, $p < 0,0002$) [298]. В двух постмаркетинговых исследованиях III фазы было показано, что кабазитаксел** не превосходит доцетаксел** при применении в качестве терапии

1-й линии. При применении в качестве терапии 2-й линии кабазитаксел** в дозе 20 мг/м² был не менее эффективен, чем в дозе 25 мг/м², но менее токсичен. Таким образом, следует отдавать предпочтение более низкой дозе, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском развития нейтропнических осложнений [299, 300]. Предпочтительно кабазитаксел** назначать с профилактическим применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, также препарат должен применяться врачами, обладающими опытом лечения нейтропении и сепсиса [301].

Радий-223**

Радия хлорид [223 Ra]** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии 1-й линии, включая подгруппу пациентов с наличием или отсутствием болевого синдрома (вне зависимости от выраженности болевого синдрома), костными поражениями и без висцеральных метастазов [302–305].

УР А (УДД 2).

Комментарии. Единственным специфическим для костной ткани препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости, является α -излучающий РФП радия хлорид [223 Ra]**. В крупном исследовании III фазы (ALSYMPCA), включившем 921 пациента с симптоматическим мКРРПЖ, которых рандомизировали в группу получающих терапию радия хлоридом [223 Ra]** или плацебо в комбинации со стандартной терапией, первичной конечной точкой была ОВ. В группе радия хлорида [223 Ra]** наблюдалось значимое улучшение медианы ОВ на 3,6 мес (ОР 0,70; $p < 0,001$), также было продемонстрировано, что эффективность радионуклидной терапии радия хлоридом [223 Ra]** не зависела от предшествующего назначения доцетаксела** [302, 303]. Препарат также обеспечивал увеличение времени до первого костного осложнения (патологический перелом, компрессия спинного мозга), снижение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни. Токсичность, связанная с применением радия хлорида [223 Ra]**, была незначительной и за исключением несколько более выраженной гематологической токсичности и диареи существенно не отличалась от группы плацебо [302]. Ранее назначение радия хлорида [223 Ra]** не лимитирует возможности дальнейшего использования ХТ. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23% пациентов группы радионуклидной терапии и 21% пациентов группы плацебо получали доцетаксел**.

В международное многоцентровое исследование III фазы (iEAP) были включены 839 пациентов с КРРПЖ с 2 и более костно-метастатическими очагами, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение радионуклидной терапии радия хлоридом [223 Ra]** пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение ЛУ, ранее получавшим доцетаксел**, ингибиторы андрогенного сигнала или деносуаб**, а также пациенты, которым проводилась терапия ингибиторами андрогенного сигнала или деносуабом** в процессе лечения радия хлоридом [223 Ra]**. Результаты исследования iEAP соответствовали данным исследования ALSYMPCA. Медиана ОВ в группе радия хлорида [223 Ra]** составила 16 мес, время до роста основного маркера резорбции костной ткани ШФ – 8 мес, время до прогрессирования уровня ПСА – 4 мес [304].

Применение радия хлорида [223 Ra]** в комбинации с абиратерона ацетатом** и преднизолоном не рекомендуется в связи с более высоким риском развития переломов и увеличением количества летальных исходов в группе комбинации абиратерона ацетата** и радия хлорида [223 Ra]**. В особенности это касалось пациентов без одновременного применения остеомодифицирующих препаратов [305].

Применение абиратерона** после предварительного применения доцетаксела**

Абиратерон** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом** в подгруппе пациентов с отсутствием висцераль-

ных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом [306, 307].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Сообщалось о положительных результатах, полученных в крупном исследовании COU-AA-301 III фазы при медиане последующего наблюдения 12,8 мес [306], которые были подтверждены в заключительном анализе [307]. Всего 1195 пациентов с мКРРПЖ рандомизированы в соотношении 2:1 в группу абиратерона ацетата** в комбинации с преднизоном или в группу плацебо с преднизоном. У всех пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом**. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 20,2 мес медиана выживаемости в группе абиратерона ацетата** составила 15,8 мес по сравнению с 11,2 мес в группе плацебо (ОР 0,74, $p < 0,0001$). Преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Токсичность терапии была низкой, НЯ 3–4-й степени встречались крайне редко, тем не менее в группе абиратерона ацетата** чаще встречались побочные эффекты, связанные с минералокортикоидной активностью препарата, преимущественно 1–2-й степени (задержка жидкости, отеки и гипокалиемия).

Применение энзалутамида после доцетаксела****

• Энзалутамид** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом** [287, 308].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Запланированный промежуточный анализ в исследовании AFFIRM был опубликован в 2012 г. [308]. В исследование включены 1199 пациентов с мКРРПЖ в соотношении 2:1 в группу энзалутамида** или плацебо соответственно. У всех пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом**. Кортикостероиды были необязательными, но их назначение допускалось и их получали около 30% пациентов. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 14,4 мес медиана выживаемости в группе энзалутамида** составила 18,4 мес по сравнению с 13,6 мес в группе плацебо (ОР 0,63; $p < 0,001$). Преимущество в выживаемости наблюдалось независимо от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. В заключительном анализе с более длительным последующим наблюдением полученные результаты были подтверждены [287]. Энзалутамид** также был активен у пациентов с висцеральными метастазами. Токсичность терапии была низкой, при этом частота НЯ 3–4-й степени в группе энзалутамида** была ниже, чем в группе плацебо. НЯ особого интереса в группе энзалутамида** явились судороги, которые наблюдались у 0,6% пациентов.

У пациентов, прогрессирующих на фоне терапии доцетакселом** и с наличием висцеральных метастазов, также возможно применение энзалутамида**.

Лечение мКРРПЖ после доцетаксела и 1-й линии ГТ**

Выбор дальнейшего лечения после применения доцетаксела** и 1-й линии ГТ (абиратероном** или энзалутамидом**) при мКРРПЖ остается открытым [309]. Приемлемыми вариантами являются применение радия хлорида [^{223}Ra]** либо 2-й линии ХТ (кабазитаксел**). В целом, как ожидается, последующие курсы лечения у пациентов сплошной выборки будут иметь меньшее преимущество, чем при более раннем применении [310, 311], а также имеются доказательства перекрестной резистентности между энзалутамидом** и абиратероном** [312, 313].

Олапариб**

• Олапариб** **рекомендован** для монотерапии мКРРПЖ с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами (абиратероном** или энзалутамидом**) [314].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. В исследовании III фазы PROfound по оценке эффективности и безопасности олапариба** по сравне-

нию с терапией энзалутамидом** или абиратероном** у пациентов с мКРРПЖ и мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR, homologous recombination repair) были включены пациенты с прогрессирующим заболеванием после терапии новыми гормональными препаратами. В исследовании были две когорты пациентов: когорта А – пациенты с мутациями генов BRCA1, BRCA2 или ATM, когорта В – пациенты с мутациями генов BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L. В когорте А лечение олапарибом** привело к статистически и клинически значимому улучшению рВБП (7,39 мес) по сравнению с энзалутамидом** или абиратероном** (3,55 мес); ОР 0,34; 95% ДИ 0,25–0,47; $p < 0,0001$). В общей популяции пациентов (когорты А+В) с мКРРПЖ с изменениями в генах, прямо или косвенно задействованных в HRR, применение олапариба** также приводило к статистически значимому и клинически важному улучшению рВБП (5,82 мес) по сравнению с энзалутамидом**/абиратероном** (3,52 мес); ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p < 0,0001$) [314]. Согласно анализу зрелых данных, ОВ в когорте А составила 19,09 мес для олапариба** в сравнении с 14,69 мес для энзалутамида**/абиратерона** (ОР, 0,69; 95% ДИ 0,50–0,97; $p = 0,0175$) [315]. Согласно промежуточному анализу, ОВ в когортах А+В составила 17,51 мес для олапариба** в сравнении с 14,26 мес для энзалутамида**/абиратерона** (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,93; $p = 0,0063$). Из числа пациентов, получавших энзалутамид**/абиратерон**, после прогрессирования 80,6% пациентов в когорте А и 84,6% пациентов в когорте В перешли на олапариб**. Наиболее частыми НЯ (любой степени тяжести), зарегистрированными при применении олапариба**, были анемия (46,5%), тошнота (41,4%), утомляемость и астения (41,0%), снижение аппетита (30,1%) [314].

Таким образом, олапариб** является перспективной опцией терапии после лечения мКРРПЖ доцетакселом** и абиратероном** или энзалутамидом** и прогрессирования заболевания на фоне терапии данными препаратами у пациентов с мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. В исследовании III фазы PROfound все пациенты ранее получали энзалутамид** и/или абиратерон**, при этом была подгруппа пациентов, получавших ранее еще и таксаны. Результаты анализов в подгруппах установили превосходство олапариба (по рВБП и ОВ) над энзалутамидом**/абиратероном** у пациентов с мКРРПЖ независимо от того, получали они ранее таксаны или нет [316].

• Пембролизумаб** **рекомендуется** для применения у пациентов при некомплементарном дефиците репарации, независимо от происхождения опухоли, включая также РПЖ, в следующем режиме дозирования – в дозе 200 мг внутривенно в виде инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [317].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. В данном показании в РФ препарат пембролизумаб** находится в состоянии регистрации.

Мониторинг лечения

Исходные оценки должны включать анамнез и клиническое обследование, а также исходные анализы крови (ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, ЩФ), остеосцинтиграфию и КТ грудной клетки, брюшной полости и таза [318]. Применение холина или ПСМА-ПЭТ/КТ при прогрессировании КРРПЖ полностью не изучено и, вероятнее всего, не представляет существенной пользы, как у пациентов с биохимическим рецидивом или у пациентов, ранее не получавших ГТ. Использование только уровня ПСА в мониторинге заболевания у пациентов с мКРРПЖ не является достаточно надежным [319, 320], так как висцеральные метастазы могут развиваться у мужчин без повышения уровня ПСА [321]. Вместо этого при проведении оценки течения заболевания рекомендуются комбинация скintiграфии костей и КТ-сканирования, измерение уровня ПСА и оценка клинического статуса пациента [293]. Не так давно большинство экспертов на консенсусе предложили регулярно пересматривать и повторять анализы крови один раз в 2–3 мес, скинти-

графию костей и КТ-сканирование – по крайней мере 1 раз в 6 мес, даже при отсутствии клинических показаний [318]. Это отражает тот факт, что все препараты с доказанным преимуществом ОБ имеют потенциальную токсичность и значительную стоимость, а при отсутствии объективного преимущества лечение пациентов должно быть скорректировано. Большинство экспертов подчеркивают, что терапия не должна быть прекращена только на основании биохимического прогрессирования (рост ПСА). Вместо этого для прекращения терапии должны выполняться по крайней мере 2 из 3 критериев: биохимическое прогрессирование (рост ПСА), рентгенологическое прогрессирование и клиническое ухудшение. В исследовательских целях в обновленных рекомендациях PCWG3 больше внимания уделено важности документирования прогрессирования со стороны имеющихся очагов поражения и введена концепция «больше нет клинического преимущества» – для того чтобы подчеркнуть различие между первым доказательством прогрессирования и клинической потребностью в прекращении или изменении терапии [322]. По всей видимости, данные рекомендации также подходят для клинической практики вне исследований.

Последовательность терапии и ее продолжительность

Сроки изменения лечения при мКРРПЖ остаются предметом дебатов, хотя имеются четкие рекомендации о незамедлительном начале или изменении лечения у пациентов с симптоматическим прогрессированием метастатического заболевания. Несмотря на увеличение количества эффективных методов лечения, по-прежнему отсутствуют данные прямого сравнения, а также оценки последовательности применения доступных препаратов. Таким образом, пока остается неясным, как осуществить выбор терапии 2-й линии. В отсутствие других данных в качестве приоритета последовательности лечения были использованы критерии включения из регистрационных исследований.

Для стратификации пациентов была использована шкала ECOG (оценка функционального статуса). В целом пациенты с ECOG 0–1 лучше переносят лечение и имеют большее преимущество, чем пациенты с ECOG ≥ 2. Тем не менее важно, чтобы решения о лечении принимались индивидуально. В особенности это относится к случаям, когда симптомы, связанные с прогрессированием заболевания, определяются статусом по шкале ECOG. В таких случаях может быть целесообразным использование активных препаратов, продлевающих жизнь, чтобы установить, улучшит ли лечение функциональный статус пациента [318, 323].

Симптоматическое лечение при мКРРПЖ

КРРПЖ обычно является инвалидирующим заболеванием, часто поражающим пожилых мужчин. Необходим мультидисциплинарный подход с привлечением урологов, химиотерапевтов, радиационных онкологов, медсестер, психологов и социальных работников [324]. При рассмотрении вопроса о дополнительном системном лечении, включая лечение боли, запоров, анорексии, тошноты, слабости и депрессии, необходимо учитывать важнейшие вопросы паллиативного лечения.

Применение РФП, основанных на β-излучающих радионуклидах (Самарий, ¹⁵³Sm Оксабифор, Стронция хлорид, ⁸⁹Sr), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома, снижения потребности в анальгетиках и улучшения качества жизни [325–330]. Влияние данных препаратов на ВБП и ОБ в рандомизированных исследованиях не изучено. Методика проведения радионуклидной терапии при метастазах в кости с болевым синдромом изложена в рекомендациях [325]. Отечественные принципы радионуклидной терапии при метастазах в кости β-излучающими РФП соответствуют международным рекомендациям [326].

УУР С (УДД 5).

Осложнения по причине наличия костных метастазов

У большинства пациентов с мКРРПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. ДЛТ обладает высокой эффективностью [331] даже в однократной фракции [332]. Проведение однократной инфузии бисфосфо-

ната III поколения может быть рассмотрено при отсутствии ЛТ [333]. Распространенные осложнения из-за наличия костных метастазов включают переломы позвоночника со сдавлением спинного мозга и патологические переломы. Вертебропластика может быть эффективным методом лечения перелома позвоночника независимо от его происхождения, оказывая положительное влияние как на боль, так и на качество жизни [334]. Тем не менее по-прежнему важно рекомендовать проведение стандартных паллиативных хирургических вмешательств, которые могут быть эффективными при лечении остеобластических метастазов [335, 336]. Сдавление спинного мозга является неотложным состоянием. Оно должно быть диагностировано как можно раньше, а пациентов следует обучить распознаванию характерных признаков. При подозрении на данное состояние необходимо как можно скорее назначить высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ позвоночника. Следует запланировать консультацию консультирующего врача-нейрохирурга или врача-травматолога-ортопеда и обсудить возможность проведения декомпрессии с последующей ДЛТ [337]. В противном случае методом выбора является ДЛТ с системной терапией или без нее.

Предупреждение развития НЯ, связанных с костными метастазами

Применение бисфосфонатов

Применение золедроновой кислоты** при мКРРПЖ в профилактике развития костных осложнений изучали в период, когда не было действенной противоопухольевой терапии, но применение доцетаксела** было доступно. В исследование включены 643 пациента с КРРПЖ [338] с костными метастазами, которых рандомизировали в группу получавших золедроновую кислоту** в дозе 4 мг или 8 мг 1 раз в 3 нед в течение 15 последующих месяцев или плацебо. Доза 8 мг не продемонстрировала явных преимуществ и в связи с плохой переносимостью была уменьшена до 4 мг. Через 15 и 24 мес последующего наблюдения у пациентов, получавших золедроновую кислоту** в дозе 4 мг, по сравнению с группой плацебо отмечено меньше костных осложнений (33% по сравнению с 44%, $p=0,021$) и, в частности, меньше патологических переломов (13,1% по сравнению с 22,1%, $p=0,015$). Кроме того, в группе золедроновой кислоты** отмечалось удлинение времени до первого костного осложнения. Ни в одном из проспективных исследований с бисфосфонатами не показано преимущества в выживаемости.

Ингибиторы лиганда RANK

Деносумаб** – человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В), ключевого медиатора образования, функции и жизнедеятельности остеокластов. У пациентов с КРРПЖ с отсутствием отдаленных метастазов на фоне терапии данным препаратом в дозировке 60 мг отмечалось увеличение выживаемости без костных метастазов по сравнению с группой плацебо (медиана преимущества 4,2 мес, ОР 0,85, $p=0,028$) [337]. Тем не менее это преимущество не отразилось на ОБ (43,9 по сравнению с 44,8 мес соответственно), и деносумаб** не был одобрен ни Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, ни Европейским агентством по лекарственным средствам для этого показания [339]. Однако деносумаб** 60 мг показал преимущество в лечении потери минеральной плотности костной ткани на фоне АДТ по сравнению с плацебо, значительно снижая риск вертебральных переломов [340], и зарегистрирован по данному показанию в РФ и Европейским агентством по лекарственным средствам, и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США.

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность деносумаба 120 мг** ($n=950$) по сравнению с золедроновой кислотой** ($n=951$) у пациентов с мКРРПЖ. Деносумаб** превосходит золедроновую кислоту** по времени развития или профилактики костных осложнений, определяемому по времени до развития первого осложнения (патологический перелом, облучение, или операция на костях, или компрессия спинного мозга), 20,7 по сравнению с 17,1 мес соответственно (ОР 0,82, $p=0,008$). Тем не менее эти результаты не отразились

на преимуществе в выживаемости и при недавней ретроспективной повторной оценке конечных точек, однако деносуаб** продемонстрировал аналогичные результаты по преимуществу по сравнению с золедроновой кислотой при сравнении частоты развития симптоматических явлений со стороны костной системы как первого, так и последующих [341].

- Для предотвращения осложнений со стороны костной системы пациентам с мКРРПЖ с костными метастазами **рекомендуется** применение остеомодифицирующих агентов (золедроновая кислота** или деносуаб**) [337–339, 341].

УУР А (УДД 2).

Примечание. Постоянно должна учитываться потенциальная токсичность бисфосфонатов и ингибиторов диганда RANK, например, остеонекроз нижней челюсти (до 5% при М0 КРРПЖ и до 8,2% при мКРРПЖ соответственно) [331, 337, 341, 342]. Перед началом терапии пациентам необходимо проходить стоматологическое обследование, риск некроза челюсти повышается при некоторых факторах риска, включая наличие травмы в анамнезе, операции на зубах или наличие одонтогенной инфекции [343]. Кроме того, риск остеонекроза челюсти возрастал при увеличении длительности применения препарата [344].

3.6. Симптоматическая терапия: обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов РПЖ с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

Помимо симптоматической лекарственной терапии возможно применение паллиативной ЛТ на метастатические очаги в костях с целью купирования болевого синдрома [345].

УУР В (УДД 3).

3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком предстательной железы

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов, больных РПЖ, соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Профилактика и лечение тошноты и рвоты» (коллектив авторов: Владимиров Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-35.pdf>).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» (коллектив авторов: Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-36.pdf>).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов» (коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-37.pdf>).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Коррекция гепатотоксично-

сти» (коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-531-544. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-38.pdf>).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» (коллектив авторов: Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-545-563. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-39.pdf>).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» (коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-564-574. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-40.pdf>).

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических пациентов» (коллектив авторов: Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-41.pdf>).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» (коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-591-6030. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-44.pdf>).

Принципы профилактики и лечения тромбозов у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических пациентов» (коллектив авторов: Соменова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-45.pdf>).

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» (Буйденко Ю.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-610-616. <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-46.pdf>).

3.8. Диетотерапия

Особенности питания являются фактором риска развития РПЖ: риск развития заболевания повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [5]. Многие работы посвящены анализу связи РПЖ с алиментарными факторами и лекарственными препаратами (см. табл. 1).

Какие-либо изменения в привычном рационе пациентов нецелесообразны, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [346].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Любой из радикальных методов лечения пациентов с РПЖ может приводить к развитию НЯ. Выполнение РПЭ в большей степени может быть ассоциировано с недержанием мочи и эректильной дисфункцией, а ЛТ в большей степени связана с развитием циститов и осложнений со стороны кишечника. Тем не менее с увеличением времени после радикального лечения раз-

ница частоты побочных явлений становится статистически незначимой независимо от метода лечения [347, 348].

- **Рекомендовано** пациентам с РПЖ после радикального хирургического лечения выполнять тренировку мышц тазового дна [349, 350].

УУР С (УДД 2).

Комментарии. Не доказана клиническая эффективность тренировки мышц тазового дна (с обратной биологической связью и без нее), экстракорпоральной магнитной иннервации для устранения недержания мочи [351]. Хирургические вмешательства, включая установку слингов и искусственных сфинктеров, улучшают качество жизни. Общий показатель излечения составляет около 60% и приводит к улучшению в отношении недержания мочи [352]. На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос об оптимальном применении ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа после нервосберегающей РПЭ. С учетом наличия противоречивых данных исследований, направленных на изучение эффективности различных режимов применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа после нервосберегающей РПЭ, конкретных рекомендаций по их использованию нет [353, 354].

- У пациентов с РПЖ, которым проводится системное лечение, **рекомендуются** изменение образа жизни с умеренными аэробными физическими нагрузками, контроль массы тела, психологическое консультирование [355, 356].
УУР С (УДД 2).

4.1. Пререабилитация

- Рекомендуется** проведение пререабилитации, включающей физическую подготовку (лечебную физкультуру – ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов, всем пациентам с РПЖ с целью ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции и снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения РПЖ [357–360].
УУР А (УДД 3).

Комментарии. В частности, психологическая поддержка в плане пререабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической пререабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения.

- Рекомендуется** тренировка дыхательных мышц в ходе пререабилитации перед хирургическим лечением у пациентов с РПЖ, имеющих высокий риск развития легочных осложнений с целью снижения послеоперационных легочных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре [361].
УУР А (УДД 2).

4.2. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении

- Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к устранению болевого синдрома в послеоперационном периоде с включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, психологических методов коррекции боли (релаксации), чрескожной электростимуляции, акупунктуры [362].
УУР С (УДД 5).

- Рекомендуется** проведение тактики fast track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения РПЖ [359].
УУР А (УДД 3).

Комментарии. Тактика fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS, включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию (активизацию и вертикализацию) пациентов уже с 1–2-х суток после операции, не увеличивает риски послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций. Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных

осложнений. Тактика fast track эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля.

- Рекомендуется** комплексный fast track-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической простатэктомии [359, 363].
УУР А (УДД 3).

Комментарии. Применение методик fast track у пациентов после лапароскопической простатэктомии значительно сокращает длительность госпитализации.

- Рекомендуется** проведение сеансов массажа медицинского, начиная со 2-х суток после операции [364, 365].
УУР В (УДД 2).

Комментарии. Проведение 20-минутных сеансов массажа медицинского начиная со 2-х суток после операции уменьшает интенсивность болевого синдрома, беспокойство, напряжение, улучшая качество жизни.

4.3. Второй этап реабилитации при хирургическом лечении

- Рекомендуется** проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения с целью улучшения качества жизни, психологического состояния, контроля массы тела [366].
УУР В (УДД 2).

- Рекомендуется** проведение занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 мин в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность [360, 367].
УУР В (УДД 2).

- Рекомендуется** проведение аэробных нагрузок длительностью 150 мин в неделю и силовых – 2 раза в неделю [360, 367].
УУР В (УДД 2).

- Рекомендуется** проведение акупунктуры для снижения болевого синдрома у пациентов с РПЖ [368].
УУР В (УДД 2).

4.4. Третий этап реабилитации при хирургическом лечении

- Рекомендуются** выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни [369].
УУР А (УДД 2).

- Рекомендован** массаж медицинский для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости [370].
УУР А (УДД 1).

- Рекомендуется** сочетать массаж медицинский и акупунктуру для коррекции болевого синдрома, тошноты, рвоты и депрессии в послеоперационном периоде у онкологических пациентов [371].
УУР В (УДД 2).

4.5. Реабилитация при лучевой терапии

- Рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне ЛТ, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни на фоне ЛТ [372].
УУР В (УДД 1).

- Рекомендуется** проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне ЛТ [373].
УУР В (УДД 2).

- Рекомендуется** через 3 дня после начала ЛТ подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [374].
УУР С (УДД 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика РПЖ

Методы эффективной профилактики РПЖ на сегодняшний день отсутствуют.

Заболеемость мужчин РПЖ ежегодно увеличивается, значительно чаще возникает у мужчин старше 60 лет. Агрес-

сивность РПЖ может быть обусловлена конкретными генетическими признаками, но для разработки скрининговых программ определения генетических мутаций, влияющих на возникновение агрессивного РПЖ, требуется проведение крупных РКИ. Ряд экзогенных факторов, по данным литературы,

оказывает влияние на риск возникновения РПЖ у мужчин, подробнее об этом указано в разделе «Этиология РПЖ». На сегодняшний день не существует доказательств пользы применения витаминов, антиоксидантов и иных лекарственных препаратов для профилактики РПЖ.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение направлено на своевременное выявление рецидива заболевания, в связи с чем при возникновении симптомов рецидива, метастазирования заболевания проводится диагностика в объеме, необходимом для достижения целей диспансерного наблюдения, в соответствии с рекомендациями, представленными в разделе «Диагностика заболевания, состояния (группы заболеваний, состояний)». Минимальный объем обследования включает ПРИ, контроль уровня ПСА, гемоглобина, креатинина, ЩФ, а также тестостерона.

- После РПЭ определение уровня ПСА **рекомендуется** каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2 и 3 года, далее ежегодно [349, 375–378].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Повышение уровня ПСА после РПЭ > 0,2 нг/мл свидетельствует о рецидиве заболевания [375–377]. Три последовательных повышения уровня ПСА после минимального значения, достигнутого после ЛТ (надира), определяют как рецидив заболевания [379].

Пальпируемый опухолевый узел и повышение уровня ПСА свидетельствуют о развитии местного рецидива. Необходимо отметить, что возникновение местного рецидива может возникнуть без повышения уровня ПСА [380]. 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 2-й линии радикального лечения [379–381].

УУР С (УДД 4).

- У пациентов с РПЖ с отдаленными метастазами **рекомендовано** выполнять контрольное обследование каждые 3–6 мес [81, 98].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Минимальный объем обследования включает ПРИ, контроль уровня ПСА, гемоглобина, креатинина, ЩФ, а также тестостерона. При необходимости рекомендовано выполнять КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сцинтиграфию костей скелета, ПЭТ/КТ.

Стратегия динамического наблюдения может быть изменена индивидуально для каждого пациента в зависимости от распространенности опухолевого процесса и клинических проявлений болезни.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1. В соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

2. В соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями.

3. На основе настоящих клинических рекомендаций.

4. С учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента РПЖ врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи – врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онко-

логической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с РПЖ.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации РПЖ, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и/или выявлении у пациента РПЖ в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с РПЖ, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительных других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с РПЖ, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с РПЖ в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с РПЖ, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации РПЖ или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза РПЖ (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с РПЖ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специа-

листов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение РПЖ, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с РПЖ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливаются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1) наличие осложнений РПЖ, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме (например, острая задержка мочеиспускания, макрогематурия и т.д.);

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.) РПЖ.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих

последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара (биопсия ПЖ);

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (РПЭ, ЛТ – БТ, ДЛТ и другие виды ЛТ, ХТ, фокальные методы лечения), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз определяется стадией, на которой выявлен РПЖ, а также степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с I–II стадией после проведения радикального лечения (РПЭ и

ЛТ) составляет 70–90%, ОВ – 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	УДД	УУР
1. Выполнено ТПИ	1	A
2. Выполнено исследование уровня оПСА в крови	2	A
3. Выполнено ТРУЗИ ПЖ	4	C
4. Выполнена трансректальная биопсия ПЖ под контролем УЗИ	2	B
5. Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного материала ПЖ	3	C
6. Выполнена МРТ малого таза (мпМРТ)	2	B
7. Выполнена остеосцинтиграфия	1	A
8. Выполнено хирургическое лечение пациенту с локализованным РПЖ	1	A

Литература/References

- Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995. SEER Program, National Cancer Institute, NIH Pub.; 99–4543, Bethesda: MD, 1999.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17:337–437.
- Stewart RW, et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*. 2017;44:47.
- Tan DS, et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*. 2016;34:91.
- Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol*. 1999;35:377–87.
- Jansson KF, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;62:656.
- Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*. 2014;202:39.
- Alexander DD, et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LOmega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67:543.
- Lippi G, et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66:587.
- Chen P, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1260.
- Ilic D, et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012;72:269.
- Bylsma LC, et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*. 2015;14:125.
- Kristal AR, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1494.
- Nyame YA, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34:1345.
- Lippman SM, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301:39.
- Kramer BS, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27:1502.
- Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192.
- Thompson IM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:215.
- Haider A, et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries. *J Urol*. 2015;193:80.
- Zhou CK, et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183:210.
- Lian WQ, et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*. 2015;21:1902.
- Rao D, et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*. 2015;8:2817.
- Raslau D, et al. The risk of prostate cancer in pilots: a meta-analysis. *Aerosp Med Hum Perform*. 2015;86:112.
- Islami F, et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*. 2014;66:1054.
- Zhang XL, et al. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17977.

26. Huang TB, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1715.
27. Bhindi B, et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*. 2014;84:1073.
28. Lin SW, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*. 2012;131:E1015.
29. Pabalan N, et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18:352.
30. Rider JR, et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016;70:974.
31. Perner CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jan 8. pii: a030361. DOI:10.1101/cshperspect.a030361
32. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. Ad Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow, 2019 (in Russian)].
33. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. Ad Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow, 2019 (in Russian)].
34. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*. 1997;277:1445-51.
35. Partin AW, Yoo J, Carter HB, 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;150:110-4.
36. Partin AW, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58:843.
37. 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.
38. Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Писарева Л.Ф., Рознер В.Э. Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования пациентов с подозрением на злокачественные новообразования предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;3:48-50 [Aleksееva GN, Gurina LI, Pisareva LF, Rozner VE. Srovnitel'naya kharakteristika diagnosticheskoi znachimosti metodov obsledovaniia patsientov s podozreniem na zlokachestvennyye novoobrazovaniia predstavatel'noi zhelezy. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;3:48-50 (in Russian)].
39. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52. DOI:10.1097/PAS.0000000000000530
40. Pedersen KV, Carlson P, Vahrenhorst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ*. 1990;300:1041-4.
41. Chodak GW. Early detection and screening for prostate cancer. *Urology*. 1989;34(Suppl.4):10-2.
42. Thompson IM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239.
43. Carlsson S, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;71:46.
44. Albricht F, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015;75:390.
45. Ilic D, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1.
46. Loeb S, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1163-9.
47. Hamoen EHJ, et al. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(6):1112-21.
48. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostatespecific antigen levels. *JAMA*. 1992;267:2227-8.
49. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270:860-4.
50. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: A systematic review of randomized trials. *BMC Urol*. 2002;2:14.
51. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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;151:1283-90.
52. 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;159:899-903.
53. Dong F, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180:150.
54. Loeb S, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*. 2015;67:619.
55. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen density – roles in patient evaluation and management. *Cancer*. 1994;74:1667-73.
56. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J Urol*. 1997;157:1315-21.
57. Catalona WJ, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279:1542.
58. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56(2):255-60.
59. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267:2215.
60. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostatespecific antigen and prostatespecific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1997;158:2162-7.
61. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;19:3352-9.
62. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*. 1997;277:1445-51.
63. Smith JA, Lange RA, Janknegt RA, 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;157:1329-34.
64. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54:976.
65. O'Brien MF, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3591.
66. Vickers AJ, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:398.
67. Deras IL, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008;179:1587.
68. Hessesels D, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44:8.
69. Nakanishi H, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*. 2008;179:1804.
70. Luo Y, et al. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(9):1768-74.
71. Hessesels D, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*. 2010;70:10.
72. De la Calle C, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*. 2015;194:65.
73. Catalona WJ, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;185:1650.
74. Loeb S, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1163-9.
75. Liu Y, et al. Prostate health index in predicting the results of prostate biopsy for prostate cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014;20(8):723-9.
76. Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate*. 2001;49(2):101-9.
77. Aufrich M, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60:1045.
78. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res*. 1999;19:2653-5.
79. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology*. 1989;170:609-15.
80. 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.
81. Available at: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_158
82. Song JM, et al. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic Korean men. *Yonsei Med J*. 2005;46(3):414-24.
83. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. 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;107(7).
84. Митина Л.А., Казакевич В.И., Стрелянов С.О. Ультразвуковая онкоурология. М.: Триумф, 2009 [Mitina LA, Kazakevich VI, Stepanov SO. Ultrasound urology oncology. Moscow: Triumph, 2009 (in Russian)].
85. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1994;152:1520-5.
86. 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;74(5):590-5.
87. Smeenge M, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110:942.
88. Bratan F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013;23:2019.
89. Le JD, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*. 2015;67:569.
90. Borofsky S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286:186.
91. Zhang L, et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5204-14.
92. Smith JA Jr, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997;157:902.
93. Mitterberger M, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*. 2007;100:47.
94. Sauvain JL, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44:21.
95. Schnell MD, Imai Y, Tomaszewski J, et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MRI imaging. *Radiology*. 1991;178:797-802.
96. De Rooij M, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70:233.
97. Jager GJ, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166:845.
98. Mohler JL, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. Prostate cancer. In: NCCN Guidelines Version 4. 2019.
99. Harsinghani MG, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2491.
100. Hovels AM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63:387.
101. Efler JB, et al. Pelvic lymph node dissection is associated with symptomatic venous thromboembolism risk during laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(5):1661-6.
102. Heck MM, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:694.
103. Budiharto T, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*. 2011;60:125.
104. Van Leeuwen PJ, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int*. 2017;119:209.
105. Briganti A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. 2010;57:551.
106. Abuzalouf S, et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171:2122.
107. Shen G, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43(11):1503-13.
108. Shariat SF, et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10:262.
109. Xue J, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8:23322.
110. Moldovan P, et al. Accuracy of Elastic Fusion of Prostate Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images under Routine Conditions: A Prospective Multi-Operator Study. *PLoS One*. 2016;11:e0169120.
111. Eichler K, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175:1605.
112. Pelzer AE, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*. 2005;48:916.
113. Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol*. 2002;167(2):Pt.1):566-70.
114. Roberts MJ, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;104:11.
115. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study. *BJU Int*. 2008;85(6):682-5.
116. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol*. 2015;p.50-8.

117. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *Am Urol Assoc*. 2014;p.1-45.
118. Yasuda M, Nakane K, Yamada Y, et al. Clinical effectiveness and safety of tazobactam/piperacillin 4.5 g for the prevention of febrile infectious complication after prostate biopsy. *J Infect Chemother*. 2014;20:631-4.
119. Peppjonovic L, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephalosporin prophylaxis. *World J Urol*. 2017;35:1199.
120. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000;85:682-5.
121. Knobloch R, et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*. 2002;41:508.
122. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, et al. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol*. 2001;166(4):1343-5.
123. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 1994;151(6):1571-4.
124. Richie JP, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42:365.
125. Carvalhal GF, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml, or less. *J Urol*. 1999;161:835.
126. Ericson KJ, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*. 2017;24:8714.
127. Epstein JI, et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175:820.
128. Merrimen JL, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2009;182:485.
129. Kronz JD, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol*. 2001;32:389.
130. Guo CC, et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 2006;19:1528.
131. Walz J, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006;50:498.
132. Moran BJ, et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*. 2006;176:1376.
133. Cornud F, et al. Precision Matters in MR Imaging-targeted Prostate Biopsies: Evidence from a Prospective Study of Cognitive and Elastic Fusion Registration Transrectal Biopsies. *Radiology*. 2018;287:534.
134. Hegarty J, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11.
135. Linzer DG, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*. 1996;48:757.
136. Zigeuner R, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003;62:883.
137. Link RE, Morton RA. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):491-8.
138. Fossati N, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72:84.
139. Mattei A, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008;53:118.
140. Studer UE, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008;53:941.
141. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate cancer v.2.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
142. De Bono, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRM) in tumour tissue from > 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol*. 2019;30:v328-v329.
143. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:242-8.
144. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009;302:1202.
145. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:975-80.
146. Witt TJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:132.
147. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustinephosphate 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;153:1580-6.
148. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2007;99(6):1383-9.
149. Bruinsma SM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer – results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017;14:312.
150. Jayadevappa R, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments for patient-centered outcomes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA Compliant). *Medicine*. 2017;96:18.
151. Mahran A, et al. Younger Men With Prostate Cancer Have Lower Risk of Upgrading While on Active Surveillance: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature. *Urology*. 2018;121:11-8.
152. Simpkin AJ, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(6):993-1005.
153. Tosioan JJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3379.
154. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015;25:232.
155. Bill-Avelson A, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379:2319.
156. Witt TJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:132.
157. Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415.
158. Yaxley JW, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016;388:1057.
159. Coughlin GD, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1051.
160. Adolphson J, et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol*. 2007;52:1028.
161. Jonsson E, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:265.
162. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009;302:1202.
163. Albertsen PC, et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol*. 1999;162:439.
164. Iversen P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1871-6.
165. Briganti A, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;61:480.
166. Gandaglia G, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72:632.
167. Cimino S, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*. 2017;51:345.
168. Roach M. 3rd et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28:33.
169. Dell'Oglio P, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*. 2014;28:416.
170. Hinev AI, et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*. 2014;92(3):300-5.
171. Wit EMK, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol*. 2017;71:596.
172. Van der Poel HG, et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int*. 2017;20(2):204-11.
173. Bader P, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*. 2002;168:514.
174. Passoni NM, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int*. 2014;114:503.
175. Steuber T, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol*. 2006;175:939.
176. Zorn KC, et al. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2007;21:1345.
177. Rud E, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol*. 2015;68:487.
178. Engel J, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57:754.
179. Kumar S, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD006019.
180. Shelley MD, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):9-17.
181. Ramsay C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012;16:1.
182. Burkhard FC, et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2:336.
183. Davis JW, et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int*. 2011;108:993.
184. Briganti A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50:1006.
185. Philippou Y, et al. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radio-recurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus*. 2016;2:158.
186. Chade DC, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61:961.
187. Michalski J, Pisansky TM, Lawton CA, et al. Prostate cancer. Eds. Gunderson LL, et al. Clinical radiation oncology. Third ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; p. 1037-97.
188. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncologica*. 2004;43(4):316-81.
189. Morris DE, Enami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(1):3-19. DOI:10.1016/j.ijrobp.2004.07.666
190. Perez CA. Prostate. In: Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.). CA Perez, LW Brady (eds.). Lippincott, Philadelphia, 1998; p. 1583-694.
191. D'Amico AV, Whittington R, Malkovic SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.
192. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology (seventh edition). Eds. EC Halperin, DE Wazer, CA Perez, LW Brady. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2019; p. 1560-622.
193. Beckendorf V, Guertl S, Le Prisé E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1056-63.
194. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):464-73.
195. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiation Oncol*. 2014;11(11):104-9.
196. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):67-74.
197. Kalbasi A, Li J, Berman AT, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):897-906.
198. Michalski JM, Moughan J, Purdy J. A randomized trial of 79.2 Gy versus 70.2 Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl.7), abstr.4.
199. Yu T, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures. *PLoS One*. 2016;11:e0154499.
200. Хмельевский Е.В. Рак предстательной железы. В кн.: Стандарты лучевой терапии. Под ред. А.Д. Каприн, А.А. Костина, Е.В. Хмельевского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 191-201 [Khmelevskiy E.V. Rak predstatel'noi zhelezy. In: Standarty luchevoi terapii. Ed. AD Kaprin, AA Kostin, E.V. Khmelevskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 191-201 (in Russian)].
201. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):383-7.
202. Harris V, Staffurs J, Esmail A, et al. Consensus Guidelines and Contouring Atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:874-83.
203. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editors' introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3(Suppl.))S1-2.
204. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей. Пер. с англ. Под общ. ред. С.И. Ткачева. М.: АМФР, 2015 [Quantitative analysis of damage to healthy organs and tissues during radiation therapy of malignant neoplasms (QUANTEC project). Review of the tolerance of normal tissues. Trans. from English, Ed. S.I. Tkachev. Moscow: AMFR, 2015 (in Russian)].
205. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):e353-362.
206. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6.
207. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3860-8.
208. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1172-8.
209. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1061-9.

210. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047-60.
211. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2325-32.
212. Seider MJ, et al. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. *Ann Nucl Med.* 2018;32(8):553-60. DOI:10.1007/s12149-018-1278-4
213. Rutter CE, Yu JB, Wilson LD, Park HS. Assessment of national practice for palliative radiation therapy for bone metastases suggests marked underutilization of single-fraction regimens in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):548-55.
214. Boyer MJ, Salama JK, Lee WR. Palliative radiotherapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(4):306-12.
215. Merrick G, Butler W, Lief J, Dorsey A. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:121-8.
216. Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(3):565-9.
217. Hughes S, Wallner K, Merrick G, et al. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer.* 2001;96(Suppl.):79-82.
218. Новиков С.Н., Ощенко В.Н., Канаев С.В., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомолекулярной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2017;3:10-23 [Novikov SN, Oshchepkov VN, Kanaev SV, et al. Rekomendatsii po lecheniiu raka predstatelnoi zhelezy s pomoshchiu vysokomolekulonnoy vnutritkaneyvoi luchevoi terapii (brakhitierapii). Ekspertnoe soveshchanie, 17 noiabria 2016, Moskva. *Ekspimentaln'ia i klinicheskaia urologia.* 2017;3:10-23 (in Russian)].
219. Grann A, Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):135-8.
220. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2004;64(4):754-9.
221. Implementation of High Dose Rate Brachytherapy in Limited Resource Settings. IAEA, 2015.
222. Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, et al. 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;16(6):1091-8. DOI:10.1016/j.brachy.2017.07.013
223. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42. DOI:10.1016/j.euro.2016.08.002
224. James ND, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015;67:1028.
225. Glass TR, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol.* 2003;169:164.
226. Gravis G, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol.* 2015;68:196.
227. 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.
228. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737.
229. Hussain M, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24:3984.
230. Pagliarulo V, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61:11.
231. Seidenfeld J, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.
232. Kunath F, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD009266.
233. Albertsen PC, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65(3):565-73.
234. 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;202(6):1199-208. DOI:10.1097/JU.000000000000384
235. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02663908. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663908?term=NCT02663908&draw=2&rank=1>
236. Schroder FH, 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;106(2):182-7.
237. Hosseini SA, et al. Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRH-Agonists: a systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Republic Iran.* 2016;30:317.
238. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1491.
239. Schmitt B, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001526.
240. 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.
241. Ryzdzewska LHM, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101.
242. Niraula S, et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:2029.
243. Sciarra A, et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? *Eur Urol.* 2014;65:905.
244. Botrel TE, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2014;14:9.
245. 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.
246. Magnan S, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1:1261.
247. Hussain M, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1314.
248. Hussain M, et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol.* 2016;34:280.
249. Verhagen PC, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol.* 2014;32:1287.
250. Calais da Silva F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2014;66:232.
251. Abrahamsson P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010;57:49.
252. Harshman LC, 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.
253. Nair B, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003506.
254. Eisenberger MA, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1036.
255. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1491.
256. Schmitt B, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001526.
257. 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.
258. James ND, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338.
259. Fizazi K, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352.
260. James ND, 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.
261. 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.
262. Smith TJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3199.
263. Sydes MR, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29:1235.
264. Wallis CD, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73:834.
265. 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):505-17.
266. Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:13-24.
267. Armstrong AJ, 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. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):687.
268. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31. DOI:10.1056/NEJMoa1903835
269. Boeve LMS, 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.* 2018;S0302:30658.
270. 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.
271. Ost P, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015;67:852.
272. Cralic S, et al. Early diagnosis and treatment is crucial for neurological recovery after surgery for metastatic spinal cord compression in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2013;52(4):809-15. DOI:10.3109/0284186X.2012.705437
273. Boeve LMS, 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;75(3):410-8. DOI:10.1016/j.euro.2018.09.008
274. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, et al. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46-53. DOI:10.1016/j.euo.2018.03.002
275. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228.
276. Smith MR, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2918.
277. Smith MR, 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.
278. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2465.
279. Smith MR, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1408.
280. Mateo J, et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;75(2):285-93. DOI:10.1016/j.euro.2018.07.035
281. Hussain M, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol.* 1994;12:1868.
282. Taylor CD, et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:2167.
283. Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138.
284. Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152.
285. Roviello G, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4636.
286. Shore ND, 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.
287. Beer TM, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71:151.
288. Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424.
289. Graf JN, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol.* 2016;27:286.
290. Evans CP, et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;70:675.
291. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502.
292. Kellokumpu-Lehtinen PL, 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.
293. Scher HI, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34:1402.
294. Armstrong AJ, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:203.
295. Italiano A, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55:1368.

296. Horgan AM, et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*. 2014;5:119.

297. De Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147.

298. Scher HI, et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1623.

299. Sartor A, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol*. 2016;34:Abstract5006.

300. Eisenberger M, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELCA. *J Clin Oncol*. 2017;35:3198.

301. Resnick MJ, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2015;33:1078.

302. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213.

303. Hoskin P, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1397.

304. Saad F, Carles J, Gillissen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306-16. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30173-5

305. Smith MR, et al. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with mCRPC. ESMO Congress Oct 19-23, 2018, Munich, Germany; 2018.

306. De Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995.

307. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:983.

308. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187.

309. De Bono JS, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017;71:656.

310. Badrising S, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*. 2014;120:968.

311. Zhang T, et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:473.

312. Antonarakis ES, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1028.

313. Attard G, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*. 2018;36:2639.

314. De Bono J, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. *N Engl J Med*. 2020;382:2091-102. DOI:10.1056/NEJMoa1911440

315. LYMPARZA (olaparib) US prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020.

316. De Bono et al. PROfound: Efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Presented at ASCO GU 2020 13th-15th February, San Francisco, CA. Poster F14.

317. Rexer H, et al. Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199)-study AP 93/16 of the AUA. *Urologe A*. 2017;56(11):1471-2. DOI:10.1007/s00120-017-0519-9

318. Gillissen S, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1589.

319. Aggarwal R, et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018;1:78.

320. Payne H, et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2011;29:593.

321. Pezaro C, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:270.

322. Ohlmann C, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol*. 2006;5:abstract #289.

323. Gillissen S, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73:178.

324. Esper PS, et al. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 1997;15:56.

325. Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(Спецвып.):448-54 [Belozeroва MS, Kochetova T, Krylov VV. Prakticheskie rekomendatsii po radionuklidnoi terapii pri metastazah v kosti. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2015;4(Spetsvyp.):448-54 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2015-4s-448-454

326. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM Guidelines for Radionuclide Therapy of Bone Metastases With Beta-Emitting Radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):846-59. DOI:10.1007/s00259-018-3947-x

327. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости: новые возможности. Вопросы онкологии. 2015;61(1):14-9 [Krylov VV, Kochetova T, Voloznev LV. Radionuklidnaia terapiia pri metastazah v kosti: novyye vozmozhnosti. *Voprosy onkologii*. 2015;61(1):14-9 (in Russian)].

328. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Белозерова М.С., Волознев Л.В. Особенности применения различных радиофармпрепаратов при метастазах в кости. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2015;4:26-33 [Krylov VV, Kochetova T, Belozeroва MS, Voloznev LV. Osobennosti primeneniia razlichnykh radiofarmpreparatov pri metastazah v kosti. *Palliativnaia meditsina i reabilitatsiia*. 2015;4:26-33 (in Russian)].

329. Pagliarulo V, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61:11.

330. Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., и др. Радионуклидная терапия сармаирием, ¹⁵³Sr оксифором у больных раком предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*. 2007;1:53-8 [Krylov VV, Drozdovskii B, Kariakin OB, et al. Radionuklidnaia terapiia sarmariem, ¹⁵³Sr oksabiforom u bolnykh rakom predstatel'noi zhelezy s metastazami v kosti. *Onkourologiya*. 2007;1:53-8 (in Russian)].

331. Dy SM, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008;26:3879.

332. Hartsell WF, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:798.

333. Hoskin P, et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107.

334. Frankel BM, et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J*. 2007;7:575.

335. Dutka J, et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2003;5:276.

336. Frankel BM, et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery*. 2007;61:531.

337. Marco RA, et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82:642.

338. Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458.

339. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813.

340. Smith MR. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745-55.

341. Smith MR, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379:39.

342. Stopeck AT, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24:447.

343. Aapro M, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420.

344. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, S. Otto, Editor. 2015, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

345. Westhoff PG, et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):694-701.

346. Lane JA, et al. ProDiET: A Phase II Randomized Placebo-controlled Trial of Green Tea Catechins and Lycopene in Men at Increased Risk of Prostate Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018;11(11):687-96. DOI:10.1158/1940-6207.CCR-18-0147

347. Resnick MJ, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:436.

348. Barocas DA, et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*. 2017;317:1126.

349. Santa Mina D, et al. A pilot randomized trial of conventional versus advanced pelvic floor exercises to treat urinary incontinence after radical prostatectomy: a study protocol. *BMC Urol*. 2015;15:94. DOI:10.1186/s12894-015-0088-4

350. Aydyn Sayylan A, Özbab A. The effect of pelvic floor muscle training on incontinence problems after radical prostatectomy. *Am J Mens Health*. 2018;12(4):1007-15.

351. Anderson CA, et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD001843.

352. Chen YC, et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0130867.

353. Pavlovich CP, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int*. 2013;112:844.

354. Philippou YA, et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD012414.

355. Dieperink KB, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePca-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109:3005.

356. Buffart LM, et al. The effect, moderators, and mediators of resistance and aerobic exercise on health-related quality of life in older long-term survivors of prostate cancer. *Cancer*. 2015;121(16):2821-30.

357. Silver JA, Baima J. Cancer rehabilitation: an opportunity to decrease treatment related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92:715-27.

358. Tsimopoulou I, Pasquali S, Howard R, et al. Psychological Rehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4117-23. DOI:10.1245/s10434-015-4550-z

359. Azhar RA, Bochner B, Catto J, et al. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol*. 2016;70(1):176-87.

360. Bagley BJ, et al. The effect of nutrition therapy and exercise on cancer-related fatigue and quality of life in men with prostate cancer: a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(9):1003.

361. Hulzebos EH, Helden P, Fawie NJ, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(15):1851-7.

362. Swam R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al; NCCN Adult Cancer Pain. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:1046-86.

363. Lin C, Wan F, Lu Y, et al. Enhanced recovery after surgery protocol for prostate cancer patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy. *J Int Med Res*. 2018;47(1):114-21.

364. Shin KY, Guo Y, Konzen B, et al. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(5):63-68.

365. Boevé LMS, Hulshof MCM, Vis AN, 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;75(3):410-8. DOI:10.1016/j.euro.2018.09.008

366. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, et al. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2014;110:831-41.

367. Hunter EG, Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. *J Appl Gerontol*. 2013;32(4):443-56.

368. Frisk J, et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flashes in men with prostate cancer – a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol*. 2009;55(1):156-63.

369. Segal R, Zwaal C, Green E, et al. Exercise for People with Cancer Guideline Development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2017;24(4):e290-e315.

370. Boyd C, Crawford C, Paat CF, et al. Evidence for Massage Therapy Working G: The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med*. 2016;17(8):1553-68.

371. Mehling WE, Jacobs B, Acree M, et al. Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(3):258-66.

372. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:4790-94.

373. Rief H, Omlor G, Akbar M, et al. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy – first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer*. 2014;14:67.

374. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(10):487-91.

375. Shen S, et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173:777.

376. Teeter AE, et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol*. 2018;199:713.

377. Stephenson AJ, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24:3973.

378. Loblaw A, et al. Follow-up care for survivors of prostate cancer—clinical management: a program in evidence-based care systematic review and clinical practice guideline. *Clin Oncol*. 2017;29(11):711-7.

379. Horwitz EM, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*. 2005;173:797.

380. Oefelein MG, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*. 1995;154:2128.

381. Tokas T, et al. A 12-year follow-up of ANNA/C-TRUS image-targeted biopsies in patients suspicious for prostate cancer. *World J Urol*. 2018;36(5):699-704.

382. Barry MJ, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57.

383. Cockeek ATK, et al. Recommendations of the International Consensus Committee concerning Prostate Symptom Score (IPSS) and Quality of Life Assessment; in The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Patronized by WHO. SCL 1994, pp. 553-55.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров, Н.А. Горбань, А.А. Киричек, В.А. Бирюков, М.И. Волкова, И.А. Гулидов, Ю.В. Гуменецкая, В.В. Крылов, О.Б. Карякин, А.А. Крашенинников, Ю.С. Мардынский, К.М. Ньюшко, Т.И. Захарова, А.А. Костин, Е.В. Хмелевский, А.А. Феденко, Л.В. Болотина, Н.А. Фалалеева, Е.В. Филоненко

Блок по организации медицинской помощи
А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

- онкология;
- 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.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современ-

ных научных разработок по проблеме герминогенных опухолей в РФ и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Таблица П1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table S1. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table S2. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table S3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация – все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	Условная рекомендация – не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
С	Слабая рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

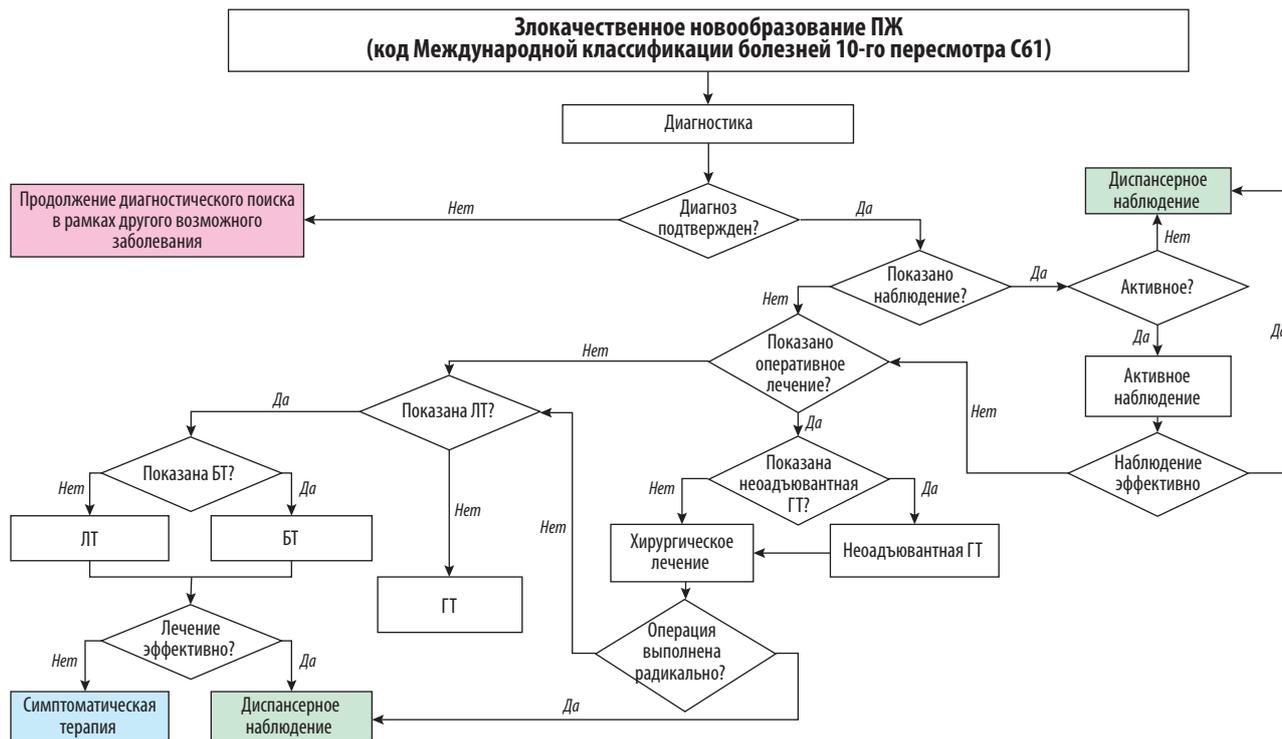
1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 №907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология"».

3. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "онкология"».

4. Инструкции к зарегистрированным лекарственным средствам (в приложении в отдельных файлах).

5. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

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

Следует информировать пациента о симптоматике, различных осложнениях РПЖ. Особенно важно предупреждать пациентов с РПЖ с метастатическим поражением позвонков о возможной компрессии спинного мозга для незамедлительного обращения к врачу при возникновении данного осложнения.

Рекомендации при осложнениях ХТ – связаться с химиотерапевтом.

1. **При повышении температуры тела 38°C и выше:** начать прием антибиотиков (по назначению врача-онколога).

2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта (по рекомендации химиотерапевта).

3. При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисло-молочное, рисовый отвар; обильное питье;
- принимать препараты (по назначению врача-онколога).

4. **При тошноте:** принимать препараты (по назначению врача-онколога).

Приложения Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Анкета IPSS

Название на русском языке: анкета IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний ПЖ).

Оригинальное название: IPSS Алгоритмы действий врача International Prostate Symptom Score.

Источник: официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией [382, 383].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;

- индекс;
- вопросник;
- другое.

Назначение: позволяет оценить выраженность симптомов у пациентов с нарушением мочеиспускания. По количеству баллов врач определяет степень тяжести симптоматики у пациента и подбирает тот или иной вид лечения.

Содержание:

Международная система суммарной оценки заболеваний ПЖ в баллах (IPSS)

Шкала IPSS	Никогда	Реже, чем 1 раз из 5	Реже, чем в 1/2 случаев	Примерно в 1/2 случаев	Чаще, чем в 1/2 случаев	Почти всегда	
	0	1	2	3	4	5	
1. Как часто в течение последнего месяца у вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?							
2. Как часто в течение последнего месяца у вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 ч после последнего мочеиспускания?							
3. Как часто в течение последнего месяца у вас имелось прерывистое мочеиспускание?							
4. Как часто в течение последнего месяца вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?							
5. Как часто в течение последнего месяца у вас была слабая струя мочи?							
6. Как часто в течение последнего месяца вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?							
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	≥5 раз	
7. Как часто в течение последнего месяца вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?							
Суммарный балл по IPSS							
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВСЛЕДСТВИЕ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ							
Как бы вы относились к тому, если бы вам пришлось жить с имеющимися у вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6
Индекс оценки качества жизни L							
Интерпретация: для получения показателя IPSS необходимо суммировать баллы, полученные в результате ответов на вопросы. Значение от 0 до 7 означает легкие симптомы, 8–19 – умеренные симптомы, 20–35 – тяжелые симптомы.							

Приложение Г2. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)
5	Смерть
Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале	

Приложение Г3. Шкала Карновского

Название на русском языке: шкала Карновского.

Оригинальное название: Karnofsky Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949; p. 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского
100 – состояние нормальное, жалоб нет 90 – способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80 – нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания 70 – обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60 – нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей 50 – нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40 – инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской 30 – тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20 – тяжелый пациент, необходимы госпитализация и активное лечение 10 – умирающий
0 – смерть
Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г4. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)

Название на русском языке: критерии оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1).

Оригинальное название: Response evaluation criteria in solid tumors 1.1.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией). Оригинальная публикация: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение.

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях №46 ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» Департамента здравоохранения г. Москвы и доступны на сайте: http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения г. Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.



OMNIDOCTOR.RU