



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ  
ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком  
предстательной железы.**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):**

**Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Носов Д.А., Ньюшко К.М., Петровский А.В.,  
Свиридов П.В.**

Представленные рекомендации составлены с учетом данных крупных рандомизированных и ретроспективных исследований и основаны на их непосредственных и отдаленных результатах. Ниже представлена классификация уровней достоверности рекомендаций в соответствии с характером и качеством исследования, в котором были получены соответствующие результаты.

#### **Уровни достоверности рекомендаций:**

Уровень достоверности	Характеристика
1a	Уровень достоверности, основанный на результатах метаанализа крупных рандомизированных исследований
1b	Уровень достоверности, основанный на результатах по крайней мере одного крупного рандомизированного исследования
2a	Уровень достоверности, основанный на результатах одного нерандомизированного контролируемого исследования
2b	Уровень достоверности, основанный на результатах, по крайней мере, одного экспериментального исследования
3	Уровень достоверности, основанный на результатах сравнительного исследования или описания клинического случая
4	Уровень достоверности, основанный на результатах мнения эксперта или экспертного комитета

**Эпидемиология.** Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. В России в 2011 году зарегистрировано 28552 новых случаев РПЖ. Годовой прирост показателя заболеваемости составил 8,73%. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами и смертность от РПЖ в России остаются высокими. Так, в 2011 году от РПЖ в Российской Федерации умерли 10555 больных.

#### **Факторы риска.**

Наследственные:

- Семейный анамнез (риск возрастает вдвое при наличии одного родственника первой линии, у которого диагностирован РПЖ, и в 5-11 раз при наличии 2 и более родственников)
- Расовая принадлежность (чаще болеют мужчины негроидной расы)

Другие факторы (приобретенные):

- Возраст (риск развития РПЖ возрастает с возрастом)
- Чрезмерное употребление животных жиров, жареного мяса и продуктов с избыточным содержанием гетероциклических аминов

- Диета с низким содержанием лейкопинов, антиоксидантов, фитоэстрогенов, витамина Е и селена

### **Диагностика.**

Основными методами диагностики РПЖ являются определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) и биопсия предстательной железы (ПЖ) под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

#### *ПСА-диагностика.*

Популяционные исследования показали, что не существует определенного дискриминационного уровня ПСА. Высокая вероятность выявления РПЖ определяется даже у мужчин с предельно низкими показателями данного маркера. Так, при уровне ПСА < 4 нг/мл, вероятность выявления РПЖ при биопсии достигает 15%, при этом частота выявления низкодифференцированного рака достигает 2%. Уровень ПСА следует определять в динамике. Однократное определение ПСА неинформативно. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о следующих допустимых дискриминационных значениях ПСА:

- ≤ 1,4 нг/мл у мужчин до 60 лет (чувствительность - 0,74; специфичность - 0,79)
- ≤ 2,1 нг/мл у мужчин ≥ 60 лет (чувствительность - 0,68; специфичность - 0,70)
- ≤ 2,5 нг/мл – средний популяционный уровень ПСА у мужчин с нормальными данными ПРИ

#### *Факторы, влияющие на концентрацию ПСА в сыворотке крови:*

- Нарушение целостности базальной мембраны при доброкачественной патологии:
  - Инфаркт простаты
  - Простатит
  - Манипуляции с простатой (массаж, ТРУЗИ, цистоскопия и пр.)
- Рак предстательной железы:
  - Повышенная проницаемость мембраны опухолевых клеток
  - Инфильтрация раковых клеток в строму
  - Увеличение числа опухолевых клеток за счет неконтролируемой пролиферации

#### *Формы ПСА:*

- Связанный ПСА: 65-95% от общего уровня маркера (связан с белками плазмы: α1-антихимотрипсином или α2-макроглобулином – иммунологически нераспознаваем)

- Свободный ПСА (fPSA) – 5-35% от общего уровня маркера. Посредством проведения иммуноферментного анализа возможно определение следующих фракций, повышающих чувствительность и специфичность ПСА-диагностики:
  - про-ПСА (pPSA) – предшественник нативного ПСА
  - «доброкачественный» (BPSA) - продукт протеолиза нативного зрелого ПСА
  - «укороченные» формы pPSA - результат протеолиза pPSA

#### *ПРИ.*

Несмотря на низкую чувствительность ( $\leq 30\%$ ) и специфичность (20-40%), метод ПРИ позволяет определить мужчин, находящихся в группе риска диагностики РПЖ. Любое пальпируемое узловое образование в ПЖ является показанием для выполнения трансректальной биопсии под контролем ТРУЗИ.

#### *ТРУЗИ.*

Чувствительность рутинного ТРУЗИ при диагностике и оценке распространенности заболевания у больных РПЖ низка и составляет 20-30%. С целью повышения диагностической точности ТРУЗИ разработаны и применяются в клинической практике методы эластографии и гистосканинга. Методы основаны на оценке различий упругости, эластичности, консистенции и васкулиризации неизменной нормальной и опухолевой ткани. Тем не менее, чувствительность ТРУЗИ при первичной диагностике и стадировании РПЖ остается низкой и составляет 60-90% при специфичности – 50-70%.

#### *Биопсия ПЖ.*

Биопсия ПЖ с последующим исследованием гистологического материала является обязательным методом диагностики РПЖ. Для установления диагноза РПЖ требуется гистологическое заключение.

#### *Методология выполнения стандартной биопсии:*

- Трансректальный доступ под контролем ТРУЗИ
- Минимальное количество точек – 6, оптимальное – 12 (для получения достаточного количества материала для исследования)
- Количество точек дифференцируется от объема предстательной железы, возраста больного и уровня ПСА
- Диаметр иглы не менее 18 Гейдж
- Длина столбика ткани не менее 15-17 мм

*Морфологическая оценка биопсийного материала должна включать следующие параметры:*

- Дифференцировка опухоли по Глиссону с указанием первичного и вторичного балла

- Процент рака в биоптате и длина опухоли в биопсийном столбике
- Количество и процент позитивных столбиков
- Объем низкодифференцированного рака с градацией 4 и выше
- Наличие перинеуральной инвазии
- Наличие инвазии семенных пузырьков

Таблица 1. Рекомендации по проведению биопсии предстательной железы.

Рекомендации	Уровень достоверности
Проведение биопсии ПЖ и дальнейшее обследование пациента рекомендованы только при планировании проведения последующей терапии	3
Рекомендуемым методом при проведении биопсии ПЖ является биопсия не менее чем из 8 точек (в основном, из периферических зон), выполненная трансректально под контролем ТРУЗИ. Больше количество точек биопсии рекомендуется у пациентов с большим объемом ПЖ	2a
Биопсия из транзитной зоны не рекомендуется по причине низкой частоты выявления РПЖ	3
Повторная биопсия рекомендована в случае сохраняющегося повышения уровня ПСА, патологических данных ПРИ, а также в случае выявления предраковых и атипических изменений (тяжелая PIN, ASAP)	2a
С целью адекватного обезболивания при выполнении трансректальной биопсии ПЖ рекомендуется выполнение трансректального перипростатического введения анестетика	1b

PIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия

ASAP – атипичная мелкоклеточная ацинарная пролиферация

### Классификация и стадирование.

Классификация осуществляется согласно системе TNM пересмотра 2009 года. Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РПЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляется на основании результатов проведенного клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции. При проведении патоморфологического стадирования стадия pT1 не существует (таблица 2).

Таблица 2. Классификация РПЖ по системе TNM.

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	Первичная опухоль (категория T)	
cTx	-	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	-	Клинически неопределяемая (не пальпируемая и

		не визуализируемая) опухоль
cT1a	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в $\leq 5\%$ образцов удаленной ткани
cT1b	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в $> 5\%$ образцов удаленной ткани
cT1c	-	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, произведенной по причине повышенного уровня ПСА
cT2	pT2	Опухоль отграничена предстательной железой
cT2a	pT2a	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2b	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2c	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)	Лимфатические узлы (категория N)	
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах
-	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)	Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы в нерегионарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

#### *Гистологический тип.*

С наибольшей частотой РПЖ представлен аденокарциномой. Гистопатологическая градация по системе Глисона осуществляется только для данного гистологического типа РПЖ. Выделяют следующие гистологические типы РПЖ:

- Аденокарцинома

- Плоскоклеточный
- Переходно-клеточный
- Саркоматоидный

#### *Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)*

Применима только для аденокарцином. Рекомендована как основная градация с учетом гистологической разнородности РПЖ. Представляет собой сумму первичного балла (грейда), отражающего степень дифференцировки преобладающего компонента опухоли и вторичного балла (2 по распространенности дифференцировка).

- Глисон X – дифференцировка опухоли по Глисону не может быть оценена
- Глисон  $\leq 6$  – высокодифференцированная аденокарцинома (незначительная клеточная анаплазия)
- Глисон 7 – умеренно-дифференцированная аденокарцинома (умеренная клеточная анаплазия)
- Глисон 8-10 – низкодифференцированная/недифференцированная аденокарцинома (выраженная клеточная анаплазия)

#### *Стадирование РПЖ.*

Стадирование РПЖ осуществляют путем оценки основных категорий распространенности опухоли согласно системе TNM. Для оценки распространенности первичной опухоли (категория T) используют следующие методы:

- ПРИ
- Определение уровня ПСА сыворотки
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)
- ТРУЗИ, включая экспериментальные методы (гистосканинг, эластография)
- Компьютерная томография (КТ)

Для оценки состояния тазовых лимфатических узлов (категория N) используют:

- Тазовая лимфаденэктомия
- Лимфография, лимфосцинтиграфия
- УЗИ
- КТ

Для выявления отдаленных метастазов (категория M) используют:

- рентгенография или КТ легких
- сканирование костей
- УЗИ или КТ живота и таза
- КТ
- МРТ, включая МРТ всего тела

- ПЭТ (по показаниям)

Таблица 3. Рекомендации по диагностике и стадированию РПЖ.

Рекомендации	Уровень достоверности
Клиническое стадирование при оценке местной распространенности процесса (категории Т) следует осуществлять на основании результатов МРТ. Дополнительную информацию могут предоставить данные биопсии, а также уровень ПСА	3
Состояние регионарных лимфатических узлов (категории N) следует оценивать только в случае планирования потенциально радикального метода терапии. У больных РПЖ низкого риска (клиническая стадия $\leq T2b$ , уровень ПСА $< 10$ , сумма Глисона $\leq 6$ ) риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не превышает 5%, поэтому в данной группе пациентов возможно отказаться от оценки категории N	2a
Тазовая лимфаденэктомия является единственным наиболее точным методом оценки состояния регионарных лимфатических узлов у больных РПЖ, поскольку другие методы не позволяют определить наличие метастазов размером $< 5$ мм	2a
Радиоизотопное сканирование костей является наиболее информативным методом при обнаружении костных метастазов. Данное исследование можно не выполнять больным с отсутствием симптомов заболевания, при уровне ПСА $< 20$ нг/мл, а также дифференцировке опухоли по Глисона $\leq 6$ по причине низкой вероятности метастатического поражения костей	2a
В сомнительных случаях с целью клинического стадирования заболевания возможно применение ПЭТ с $^{11}C$ -холином	3

#### *Номограммы и предикторные модели.*

Для оценки группы риска РПЖ в клинической практике возможно использование различных номограмм и предикторных моделей. Таблицы Partin с соавт. являются наиболее часто используемыми для прогнозирования распространенности онкологического процесса. Данная модель использует уровень ПСА, дифференцировку опухоли по шкале Глисона и клиническую стадию заболевания для прогнозирования вероятности наличия локализованного РПЖ, экстракапсулярной экстензии опухоли, поражения семенных пузырьков или лимфатических узлов (ЛУ). Разработаны предикторные модели, использующие дополнительные параметры. Прогностическая точность существующих номограмм составляет 85-90%. В клинической практике широкое распространение получили и другие прогностические модели, используемые для определения вероятности рецидива и прогрессирования заболевания после проведения хирургического или лучевого лечения, опухолево-специфической смертности и прочих параметров. Для оценки группы риска, а также вероятности прогрессирования заболевания после проведенного радикального лечения (лучевой терапии) наиболее часто используемой в клинической практике является классификация D'Amico с соавт. (таблица 4).



Таблица 4. Группы риска РПЖ по классификации D'Amico с соавт.

Группа риска	Клиническая стадия	ПСА, нг/мл	Сумма баллов по Глисону	Вероятность метастатического поражения лимфоузлов	Безрецидивная выживаемость
Низкий (наличие всех факторов)	T1-T2a	<10	2-6	< 5%	70-90% (10 лет)
Промежуточный (наличие одного из факторов)	T2в-T2с	10-20	7	5-15%	60-75% (10 лет)
Высокий (наличие одного из факторов)	T3a	>20	8-10	16-49%	43-60% (10 лет)

При первичной диагностике РПЖ и проведении стадирования больных следует стратифицировать по группе риска, ожидаемой продолжительности жизни и наличию или отсутствию симптомов заболевания. Данная стратификация критически важна для планирования дальнейшей терапевтической концепции. Так, у больных с ожидаемой продолжительностью жизни < 5 лет и отсутствием симптомов заболевания проведение дальнейшей активной терапии может быть отложено. При наличии РПЖ с высоким риском прогрессии оправдана концепция мультимодальной терапии.

#### **Лечение.**

##### **Активное наблюдение (отсроченное лечение, выжидательная тактика).**

Тактика активного наблюдения у больных РПЖ подразумевает отказ от применения каких-либо методов терапии до выявления признаков прогрессирования заболевания или его более агрессивного течения.

##### *Целесообразность:*

- Высокая вероятность выявления клинически незначимого РПЖ при биопсии
- Для предотвращения 1 смерти от РПЖ необходимо провести лечение у 37 больных с выявленным при биопсии РПЖ, выполненной по причине повышенного уровня ПСА, или у 100 больных РПЖ низкого риска
- 23-42% больных РПЖ получают «избыточное» лечение

##### *Преимущества:*

- Предотвращение побочных эффектов терапии
- Сохранение качества жизни и физической активности пациента
- Предотвращение «ненужной» терапии клинически незначимых опухолей
- Сокращение стоимости лечения

*Недостатки:*

- Вероятность невозможности последующего проведения радикального лечения
- Вероятность прогрессии заболевания
- Сложности при проведении терапии более распространенного заболевания в случае выявления его прогрессии
- Психологический дискомфорт у пациента
- Необходимость постоянного наблюдения, мониторингования уровня ПСА и выполнения повторных биопсий предстательной железы
- При последующем проведении хирургического лечения нервосберегающая техника может быть невозможна
- Отсутствие четких рекомендаций по проведению лучевых методов обследования, сложности при их интерпретации

Тактика активного наблюдения подразумевает проведение контрольного обследования с периодичностью не реже чем 1 раз в 6 месяцев с проведением ПРИ, контроля уровня ПСА, определения времени удвоения ПСА (оптимальная периодичность контроля ПСА – каждые 3 месяца), а также выполнении повторных биопсий предстательной железы с периодичностью не менее чем 1 раз в год.

*Повторная биопсия при проведении активного наблюдения:*

- Рекомендуется при постоянном росте ПСА, выявлении отклонений или новых очаговых изменений в предстательной железе по результатам лучевых методов диагностики
- Должна быть выполнена не позже чем через 6 месяцев после первичной биопсии, если количество точек при первичной биопсии составило < 10
- Не рекомендована у мужчин старше 75 лет с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет

*Возможные показания к активному наблюдению:*

- Клинически незначимый или локализованный РПЖ
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона < 7 баллов
- Уровень ПСА < 10 нг/мл
- Возраст больного > 75 лет
- Ожидаемая продолжительность жизни < 10 лет

*Критерии клинически незначимого РПЖ:*

- Клиническая стадия  $\leq T1c$
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона  $\leq 6$  баллов

- Наличие < 3 позитивных биоптатов
- Наличие  $\leq 50\%$  рака в биопсийном столбике
- Отсутствие в биоптате опухолей с градацией  $\geq 4$
- Плотность ПСА < 0,15 нг/мл/г

*Критерии начала терапии:*

- Выявление более агрессивной опухоли с градацией  $\geq 7$  баллов по Глиссону при повторной биопсии
- Выявление при повторной биопсии опухолей с градацией 4 или 5
- Выявление рака в большем количестве биоптатов
- Желание больного начать активное лечение (отказ от наблюдения)
- Время удвоения ПСА  $\leq 2$  лет

Таблица 5. Рекомендации по активному наблюдению больных РПЖ.

Рекомендации	Уровень достоверности
Активное наблюдение возможно у больных с минимальным риском прогрессирования заболевания (наличием всех перечисленных факторов: клиническая стадия $\leq T2a$ ; уровень ПСА $\leq 10$ ; дифференцировка опухоли по шкале Глиссона $\leq 6$ при количестве биоптатов $\geq 10$ ; $\leq 2$ позитивных биоптатов; $\leq 50\%$ рака в биопсийном столбике)	2a
При проведении динамического наблюдения требуется выполнение повторных биопсий. Показания к проведению метода активного наблюдения основаны на результатах первичной биопсии, выполненной не менее чем из 12 точек	2a
При проведении динамического наблюдения основываются на данных ПРИ, контроле уровня и динамики ПСА (время удвоения, скорость прироста). Оптимальное время при проведении контрольного обследования не установлено, но должно быть не реже чем 1 раз в год	2a
Показанием к началу активной терапии следует считать выявление более агрессивной опухоли при повторной биопсии или желание пациента	2a
Оценка динамики ПСА является спорной при смене тактики, поскольку не всегда совпадает с повышением градации опухоли	2a

**Хирургическое лечение:**

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является рекомендуемым методом терапии для больных локализованным РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет. Функциональные и онкологические результаты операции существенно зависят от опыта хирурга. Лучшие результаты отмечаются в крупных онкологических центрах со значительным опытом выполнения данного хирургического вмешательства. Частота недержания мочи может быть существенно снижена при максимальном выделении проксимального отдела уретры в области верхушки предстательной железы и сохранении ее сфинктера. Сохранение шейки мочевого пузыря может способствовать более раннему

восстановлению функции удержания. Применение современной техники оперативного вмешательства позволило существенно сократить частоту развития стриктур в послеоперационном периоде и улучшить функциональные результаты операции. Применение нервосберегающей техники позволяет в большинстве случаев добиться восстановления эректильной функции в послеоперационном периоде. Вероятность восстановления потенции после операции существенно зависит от сохранности эректильной функции до выполнения хирургического вмешательства, а также от качества и количества сохраненных сосудисто-нервных пучков. Применение методики нервосбережения при проведении РПЭ также позволяет оптимизировать результаты континенции в послеоперационном периоде. Проведение хирургического лечения возможно у больных с ожидаемой продолжительностью жизни  $> 10$  лет при наличии РПЖ высокого и очень высокого риска, а также при наличии местно-распространенного онкологического процесса. При проведении хирургического лечения в данных клинических ситуациях следует выполнять обширную резекцию парапростатических тканей с резекцией сосудисто-нервных пучков, а также расширенную тазовую лимфаденэктомию. Малоинвазивные методики операций, такие как лапароскопическая и роботизированная РПЭ, позволяют сократить травматичность оперативного вмешательства и снизить объем кровопотери. Отдаленные функциональные и онкологические результаты открытых и малоинвазивных операций сопоставимы. В то же время период наблюдения по результатам сравнительных исследований существенно короче в группах роботической и лапароскопической РПЭ.

*Варианты РПЭ:*

- Позадилонная
- Промежностная
- Лапароскопическая
- Роботизированная

*Показания:*

- Ожидаемая продолжительность жизни больного  $> 10$  лет
- Локализованный РПЖ
- РПЖ низкого и промежуточного риска или клинически незначимый РПЖ (см. выше) при ожидаемой продолжительности жизни  $> 15$  лет
- Местно-распространенный РПЖ стадии Т3а-Т3б при ожидаемой продолжительности жизни  $> 10$  лет
- Отсутствие выраженной сопутствующей патологии и анестезиологических противопоказаний
- Отсутствие множественных метастазов в лимфатических узлах

- Отсутствие отдаленных метастазов

*Показания к применению нервосберегающей техники:*

- Уровень ПСА < 10 нг/мл
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона  $\leq 6$  баллов
- Клиническая стадия  $\leq T2b$
- Процент позитивных биоптатов < 50%
- Отсутствие перинеуральной инвазии в биоптате
- Отсутствие эректильной дисфункции до операции (сумма баллов по вопроснику МИЭФ-5  $\geq 20$ )
- Желание больного сохранить эректильную функцию

*Промежностная РПЭ. Преимущества:*

- «Анатомическое» выделение ПЖ
- Меньшая травматичность
- Нет необходимости дренирования малого таза
- Ранняя активизация больного
- Лучше визуализация верхушки ПЖ
- Визуально-контролируемое формирование везико-уретрального анастомоза
- Меньшая кровопотеря

*Промежностная РПЭ. Показания:*

- Гистологически подтвержденный локализованный РПЖ (T1-T2)
- Низкий риск метастатического поражения тазовых лимфоузлов (см. выше)
- Ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет

*Промежностная РПЭ. Противопоказания:*

- Невозможность укладки пациента в позицию для литотомии (анкилоз, артроз и пр.)
- Тяжелая сопутствующая патология
- Наличие в анамнезе открытых операций на тазовых органах и промежности (резекция прямой кишки, свищи и пр.)
- Большой объем ПЖ (> 100 мл)
- Узкий таз при относительно большом объеме ПЖ

Таблица 6. Результаты позадилонной и промежностной РПЭ.

	Позадилонная РПЭ	Промежностная РПЭ	p
Время операции, мин	197	178	< 0,05
Гемотрансфузия, %	26,2 %	15,9 %	< 0,05
Длительность катетеризации, дни	15,9	11,7	< 0,05

Время госпитализации, дни	15,2	8,5	< 0,05
Осложнения:			
Нехирургические	8,3 %	4,2 %	< 0,05
Хирургические	16,5 %	12,7 %	< 0,05
Частота позитивного хирургического края	19 %	14 %	> 0,05
3-летняя безрецидивная выживаемость	91,7 %	95,8 %	> 0,05

*РПЭ у больных локализованным РПЖ низкого риска (клиническая стадия T1-T2a, сумма Глисона  $\leq 6$ , уровень ПСА < 10 нг/мл):*

- Отдаленные онкологические результаты хирургического лечения сопоставимы при сравнении с группой больных, которым проводилась тактика отсроченной терапии (тщательное динамическое наблюдение) за медиану периода наблюдения 9 лет.
- Для предотвращения одного летального исхода от РПЖ необходимо провести терапию 15 больным
- Тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ) возможно не выполнять по причине низкого риска поражения лимфатических узлов (< 5%)

*РПЭ у больных локализованным РПЖ промежуточного (клиническая стадия T2b-T2c, сумма Глисона 7, уровень ПСА 10-20 нг/мл) и высокого риска (клиническая стадия  $\geq T3a$ , сумма Глисона 8-10, уровень ПСА > 20 нг/мл).*

Рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности хирургического лечения и тщательного динамического наблюдения в группе больных промежуточного риска продемонстрировало достоверные преимущества РПЭ в виде снижения опухолево-специфической и общей смертности, а также снижения риска прогрессирования и появления отдаленных метастазов в группе хирургического лечения за медиану периода наблюдения 12,8 лет. Таким образом, хирургическое лечение является методом выбора в данной подгруппе больных.

*РПЭ у больных промежуточного и высокого риска:*

- Удовлетворительные отдаленные и функциональные результаты
- Возможность применения мультимодального подхода
- Отказ от нервосберегающей техники в группе высокого риска
- Методика обширной резекции прилегающих тканей при подозрении на наличие экстракапсулярного распространения опухоли

- Вероятность назначения адъювантной гормональной или лучевой терапии после операции

Таблица 7. Осложнения РПЭ.

Осложнения	Вероятность развития (%)
Интраоперационная смерть	0-0,2
Массивное кровотечение	1-11,5
Травма прямой кишки	0-5,4
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	0-8,3
ТЭЛА	0,8-7,7
Несостоятельность везико-уретрального анастомоза	0,3-15,4
Стрессовое недержание мочи	4,0-50
Стрессовое недержание мочи тяжелой степени	0-15,4
Импотенция	29-100
Обструкция мочеточников	0-0,7
Стриктура уретры	2-9

*Неоадъювантная гормональная терапия перед РПЭ:*

- Не улучшает функциональные и онкологические результаты хирургического лечения
- Не приводит к увеличению показателей общей выживаемости
- Не приводит к увеличению показателей опухолево-специфической и безрецидивной выживаемости
- Приводит к снижению частоты выявления позитивного хирургического края и увеличению вероятности выявления локализованного процесса по данным планового гистологического исследования после операции

*Адъювантная гормональная терапия после РПЭ:*

- Возможно, приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах
- Приводит к увеличению безрецидивной выживаемости у больных с наличием местно-распространенных опухолей (стадии  $\geq$  pT3a)
- Не приводит к увеличению показателей общей выживаемости у больных с наличием местно-распространенного процесса

*Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) у больных РПЖ при выполнении РПЭ:*

ТЛАЭ является наиболее точным методом оценки состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ) у больных РПЖ как при выполнении хирургического, так и лучевого лечения. Метастатическое поражение ЛУ у больных РПЖ является неблагоприятным прогностическим

фактором, существенно сокращающим показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Как правило, наличие метастазов в ЛУ, выявленных при плановом морфологическом исследовании после выполненной ТЛАЭ, является показанием к назначению адъювантной гормональной терапии. ТЛАЭ в стандартном объеме с удалением только наружной подвздошной и обтураторной клетчатки с ЛУ обладает низкой диагностической эффективностью и приводит к недооценке 50% лимфогенных метастазов. Исследования по лимфосцинтиграфии и определению сторожевых ЛУ (СЛУ) продемонстрировали, что внутренняя подвздошная группа ЛУ является основной по вероятности наличия метастазов, количеству и частоте локализации СЛУ. У больных РПЖ низкого риска нет необходимости выполнять ТЛАЭ по причине невысокой (<5%) вероятности наличия метастазов в ЛУ. ТЛАЭ в расширенном объеме с удалением наружных, обтураторных, внутренних и общих подвздошных ЛУ следует выполнять всем больным промежуточного или высокого риска. Расширенная ТЛАЭ обладает существенным диагностическим преимуществом по сравнению со стандартной ТЛАЭ. Кроме того, ряд исследований продемонстрировал терапевтическое значение расширенной ТЛАЭ, как в подгруппе больных с отсутствием метастазов в ЛУ, так и при наличии их метастатического поражения. Частота интра- и послеоперационных осложнений сопоставима при выполнении стандартной и расширенной ТЛАЭ при наличии соответствующего хирургического опыта. При выполнении расширенной ТЛАЭ может быть отмечена несколько большая частота и длительность лимфореи в послеоперационном периоде.

*ТЛАЭ. Информативность:*

- Количество пораженных ЛУ
- Плотность метастатического поражения ЛУ (отношение количества ЛУ с метастазами к общему количеству удаленных ЛУ)
- Наличие инвазии опухоли за пределы капсулы ЛУ
- Объем метастатического поражения ЛУ (микрометастазы, тотальное замещение ткани ЛУ)

*ТЛАЭ при выполнении РПЭ. Рекомендации:*

- При проведении хирургического лечения у больных РПЖ, ТЛАЭ должна быть выполнена в большинстве случаев, поскольку существует высокая вероятность поражения ЛУ
- Стандартная ТЛАЭ не рекомендуется по причине низкой диагностической эффективности и приводит к недооценке пораженных ЛУ у 50% больных
- Расширенная ТЛАЭ показана больным промежуточного и высокого риска при вероятности метастатического поражения ЛУ > 5%



- У больных РПЖ низкого риска нет необходимости выполнять ТЛАЭ по причине незначительной (< 5%) вероятности метастатического поражения ЛУ

*Критерии биохимического рецидива после РПЭ.*

Общепринятой концепции определения биохимического рецидива после РПЭ не существует. Отсутствие железистой ткани после полного удаления предстательной железы подразумевает наличие неопределяемого уровня ПСА. Тем не менее, рядом исследований показано, что незначительные пороговые концентрации ПСА в сыворотке крови могут определяться даже при отсутствии признаков биохимического прогрессирования, что носит название «доброкачественный» биохимический рецидив. Важен не только сам факт повышения уровня ПСА, но и рост маркера в динамике. Наиболее часто используемой терминологией при трактовке биохимического рецидива является постоянное повышение уровня ПСА > 0,2 нг/мл в трех измерениях с интервалом  $\geq 2$  недель.

Таблица 8. Рекомендации по хирургическому лечению больных РПЖ.

<b>Рекомендации</b>	<b>Уровень достоверности</b>
Хирургическое лечение показано больным РПЖ низкого или промежуточного риска (клиническая стадия T1a-T2c, дифференцировка опухоли по шкале Глисона $\leq 7$ , уровень ПСА $\leq 20$ нг/мл) и ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет	1b
Хирургическое лечение может быть выполнено у отобранных пациентов группы высокого риска (клиническая стадия T3a, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 8-10, уровень ПСА > 20 нг/мл) при ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет	3
Хирургическое лечение также может быть проведено у тщательно отобранных пациентов группы очень высокого риска (клиническая стадия T3b-T4 или N1, уровень ПСА > 20 нг/мл) в качестве этапа мультимодальной терапии, при ожидаемой продолжительности жизни больного > 10 лет	3
Краткосрочная (3 мес) или длительная (9 мес) неoadъювантная гормональная терапия перед РПЭ не рекомендована у больных локализованным РПЖ стадии T1-T2	1a
Нервосберегающая техника РПЭ может быть применена у больных с сохраненной до операции эректильной функцией и при наличии РПЖ низкого риска, а также низкой вероятности наличия экстракапсулярной экстензии согласно данным предоперационных номограмм (клиническая стадия T1c, дифференцировка опухоли по шкале Глисона $\leq 6$ , уровень ПСА < 10 нг/мл, процент позитивных биоптатов < 50%, отсутствие в биоптате перинеуральной инвазии)	3
Унилатеральная нервосберегающая техника возможна у отобранных больных РПЖ клинической стадии T2a-T3a	4
Немедленная адъювантная гормональная терапия после РПЭ показана больным с наличием метастатического поражения ЛУ	1b
Расширенная ТЛАЭ улучшает диагностическую эффективность при оценке состояния тазовых ЛУ у больных РПЖ и может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости	3

При низкой плотности метастатического поражения ЛУ или наличии микрометастазов, а также отсутствия распространения опухоли за пределы капсулы ЛУ возможно применение отсроченной гормональной терапии	4
---	---

### **Лучевая терапия.**

#### **Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ):**

ДЛТ наряду с хирургическим лечением является одним из радикальных методов терапии локализованного и местно-распространенного РПЖ. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, непосредственно сравнивающих данные опции, ДЛТ является равноэффективным хирургическому лечению методом терапии больных РПЖ. Многочисленные ретроспективные сравнительные исследования продемонстрировали схожие показатели общей и безрецидивной выживаемости в подгруппах больных, получавших хирургическое или лучевое лечение.

Совершенствование методов ДЛТ, разработка и внедрение 3-х мерной конформной ДЛТ (3DCRT), а также ДЛТ с модуляцией интенсивности дозы (IMRT) позволило существенно увеличить дозу излучения, подводимую к опухоли, без увеличения риска развития лучевых осложнений и реакций и, соответственно, оптимизировать отдаленные и функциональные результаты терапии.

Больные локализованным (T1b-T2cN0M0) РПЖ являются основными кандидатами для проведения ДЛТ. Тем не менее, конформная ДЛТ с эскалацией дозы излучения посредством применения методики IMRT возможна и у пациентов с местно-распространенным процессом (T3a-T4N0M0) в качестве одного из компонентов комбинированного лечения, а также у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ. При планировании ДЛТ следует учитывать ряд клинических, конституциональных и патоморфологических факторов. Кроме того, при выборе метода терапии необходимо основываться на предпочтениях пациента. Среди клинических факторов наиболее значимыми являются ожидаемая продолжительность жизни, функциональный статус и наличие сопутствующих соматических заболеваний. Проведение ДЛТ возможно больным с ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 10$  лет и отсутствием выраженной сопутствующей патологии. ДЛТ противопоказана при наличии сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, прямой кишки, а также больным с наличием протеза тазобедренного сустава, поскольку в данном случае существенно усложняется процесс разметки и точного планирования полей облучения из-за наличия большого количества артефактов при проведении визуализации. Кроме того, проведение конформной ДЛТ может быть невозможным у больных, ранее перенесших облучение зоны малого таза по поводу колоректального рака или семиномы. У больных с наличием большого объема предстательной железы, а также при сниженной емкости

мочевого пузыря, микроцистисе, проведение ДЛТ также может быть затруднено по причине невозможности проведения адекватного планирования и высокого риска развития осложнений. В данных случаях проведение неoadъювантной гормональной терапии (ГТ) может способствовать сокращению размеров ПЖ и оптимизации алгоритма планирования проводимого облучения.

Помимо конституциональных и соматических факторов при планировании конформной ДЛТ следует учитывать ряд клинических и морфологических параметров, характеризующих агрессивность и распространенность онкологического процесса. При проведении планирования и разметки полей облучения следует оценить такие факторы как наличие экстракапсулярной инвазии, инвазии семенных пузырьков, а также наличие метастазов в ЛУ. С этой целью широко используется комплекс основных прогностических факторов, среди которых основными являются уровень ПСА, дифференцировка опухоли по шкале Глисона, клиническая стадия, количество позитивных биопсийных столбиков, процент опухолевой ткани в биоптате. Комплексное использование данных предоперационного обследования позволило разработать предикторные таблицы и номограммы, посредством которых возможно ориентировочно оценить риск наличия экстракапсулярной экстензии опухоли, инвазии семенных пузырьков и наличие метастазов в ЛУ (см. выше). Кроме того, использование данных факторов прогноза позволяет распределить больных РПЖ на группы риска, а так же прогнозировать отдаленные результаты лечения. Наиболее известной на сегодняшний день является классификация групп риска РПЖ по D'Amico и соавт (см. выше), которая разработана с целью предсказания вероятности развития биохимического рецидива заболевания у больных РПЖ после проведения ДЛТ или РПЭ.

#### *Надир ПСА. Критерии определения биохимического рецидива после ДЛТ.*

Поскольку после проведения ДЛТ часть железистой ткани ПЖ остается жизнеспособной и продолжает секретировать ПСА, а эффект от облучения может развиваться еще в течение определенного времени после проведенного лечения, для оценки эффективности проведенной лучевой терапии используют термин надир ПСА. Этот термин характеризует минимальный уровень ПСА, достигнутый в процессе проведенного лечения. С целью классификации и терминологии рецидива после ДЛТ в 1996 году состоялась встреча экспертов Американского общества терапевтических радиологов и онкологов (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ASTRO), результатом которого явилось введение в клиническую практику критериев ASTRO для характеристики биохимического рецидива после лучевого лечения. Согласно данной терминологии биохимическим рецидивом считали трехкратное повышение уровня ПСА выше надира с интервалом между измерениями уровня маркера не менее 2 недель. Данная терминология при оценке биохимического

рецидива после лучевого лечения использовалась до 2005 года, когда был произведен пересмотр классификации и введено новое определение биохимического рецидива заболевания, которое могло быть применено к клиническим ситуациям при проведении комбинированного гормоно-лучевого лечения, а также у больных после брахитерапии. Согласно данной терминологии, или классификации Феникс (Phoenix, надир + 2) биохимическим рецидивом считают повышение уровня ПСА на 2 нг/мл и более по отношению к минимальному значению, достигнутому в процессе проведения терапии. Использование критериев Феникс позволяет более точно определить дату развития биохимического рецидива у больных, которым проведена ДЛТ или брахитерапия в комбинации с гормональным лечением, поскольку именно у данных пациентов наиболее часто отмечаются подъемы ПСА из-за всплесков уровня тестостерона на фоне проводимой гормональной терапии.

С целью определения объема и дозы облучения необходимо руководствоваться следующей информацией:

- Стадией заболевания и его распространенностью согласно классификации TNM
- Дифференцировкой опухоли по шкале Глисона, установленной при анализе не менее чем 12 биоптатов предстательной железы
- Стартовым уровнем ПСА
- Возрастом больного, его ожидаемой продолжительностью жизни
- Показателями уродинамики на основании данных урофлуометрии и вопросника IPSS
- Риском РПЖ на основании данных номограмм

*ДЛТ. Дозы излучения и методология:*

- Рекомендуется применение техники конформной лучевой терапии или методики IMRT (ДЛТ с модуляцией интенсивности дозы) для подведения доз радиации > 72 Гр. При необходимости подведения доз  $\geq$  78 Гр рекомендуется использование методики IGRT (ДЛТ с модуляцией интенсивности под контролем динамической визуализации)
- У больных РПЖ низкого риска ДЛТ в дозах от 75,6 до 79,2 Гр в режиме конвекционного фракционирования (с сопутствующим облучением семенных пузырьков или без) обладают достаточной эффективностью. У больных промежуточного или высокого риска эффективной следует считать дозу 81 Гр, поскольку более низкие дозы облучения ассоциированы с худшими показателями выживаемости
- У больных низкого риска нет необходимости проведения облучения тазовых ЛУ

- У больных высокого риска с одномоментным облучением предстательной железы следует проводить облучение зон регионарного метастазирования с обязательным подведением полей облучения к зоне наружных, внутренних, общих подвздошных, obturatorных и пресакральных ЛУ и одномоментным назначением неoadъювантной, сопутствующей и адъювантной гормональной терапии продолжительностью не менее 2-3 лет.
- У больных промежуточного риска с одномоментным облучением предстательной железы следует проводить облучение зон регионарного метастазирования (тазовых ЛУ) и назначением неoadъювантной, сопутствующей и адъювантной гормональной терапии продолжительностью не менее 6 мес.
- С целью снижения побочных эффектов терапии и лучевых реакций при подведении высоких доз радиации рекомендуется использование методики ДЛТ с модуляцией интенсивности под контролем динамической визуализации (IGRT) с применением КТ или МРТ
- Современные методики протонной и ионной терапии сопоставимы по онкологическим результатам с методикой интенсивно-модулируемой ДЛТ (IMRT) и IGRT, однако характеризуются меньшей токсичностью и низкой вероятностью развития лучевых реакций

#### *Брахитерапия:*

Брахитерапия, или внутритканевая лучевая терапия является вариантом лечения, при котором производят внедрение радиоактивных источников в предстательную железу. Требуется проведение анестезии и катетеризации мочевого пузыря. После имплантации источников и восстановления мочеиспускания больной может быть выписан из стационара на 1-2 сутки после манипуляции.

Выделяют низкодозную и высокодозную брахитерапию. При низкодозной брахитерапии производят постоянную имплантацию источников  $I^{125}$  или  $Pd^{103}$  (йод-125 или палладий-103). После имплантации источников рекомендуется проводить постимплантационный дозиметрический контроль качества имплантации.

#### *Низкодозная брахитерапия. Преимущества:*

- Отдаленные онкологические результаты при терапии больных РПЖ низким риском сопоставимы с хирургическим лечением при доступных сроках наблюдения
- Низкий риск недержания мочи
- Сохранение эректильной функции на начальных этапах облучения

*Низкодозная брахитерапия. Недостатки:*

- Необходимость анестезии
- Риск развития острой задержки мочеиспускания

*Низкодозная брахитерапия. Показания для проведения в монорежиме:*

- РПЖ низкого и умеренного риска (см классификация D'Amico с соавт. (таблица 4):
- Объем предстательной железы  $\leq 50 \text{ см}^3$  по данным ТРУЗИ
- Сумма баллов по вопроснику IPSS (международный вопросник по оценке симптомов заболеваний предстательной железы)  $\leq 15$
- Максимальная скорость мочеиспускания  $\geq 15 \text{ мл/с}$ .

У больных РПЖ со значительным ( $> 50 \text{ см}^3$ ) или крайне малым ( $< 15 \text{ см}^3$ ) объемом предстательной железы, а также после выполненной ТУР железы в анамнезе, наличием симптомов обструкции (сумма баллов по вопроснику IPSS  $> 15$ ) может быть отмечен повышенный риск развития осложнений после проведения брахитерапии.

*Низкодозная брахитерапия. Рекомендуемые дозы:*

- Для источников  $\text{I}^{125}$  – 145 Гр
- Для источников  $\text{Pd}^{103}$  – 125 Гр

*Сочетанная лучевая терапия.*

Применение контактной и дистанционной лучевой терапии возможно у пациентов РПЖ высокого риска. При этом проводится имплантация радиоактивных источников  $\text{I}^{125}$  до СОД 100-110 Гр или  $\text{Pd}^{103}$  до СОД 90-100 Гр с последующим проведением ДЛТ в дозе 45-50 Гр на малый таз

*Высокодозная брахитерапия:*

При проведении высокодозной брахитерапии производят временную имплантацию игл (интрастатов), через которые в ткань железы на время вводится радиоактивный источник  $\text{Ir}^{192}$  (иридий-192) или  $\text{Co}^{60}$  (кобальт-60). Методика используется для повышения эффективности и снижения токсичности лучевой терапии у больных РПЖ высокого риска. Применяется совместно с ДЛТ. Методика высокодозной брахитерапии заключается в установке в предстательную железу временных интрастатов и подведении доз по 9,5-11,5 Гр за 2 фракции; или по 5,5-7,5 Гр за 3 фракции; или по 4-6 Гр за 4 фракции с последующим проведением ДЛТ в дозе 40-50 Гр на малый таз.

*Осложнения и токсичность ДЛТ:*

Выделяют раннюю и позднюю лучевую токсичность. Наибольшее значение в клинической практике имеет поздняя лучевая токсичность.

Таблица 9. Частота развития поздней лучевой токсичности (по результатам крупного рандомизированного исследования EORTC 22863).

Токсичность	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Частота развития любой клинически значимой токсичность (степень $\geq 2$ )
Цистит	4,7%	0,5%	0%	5,3%
Гематурия	4,7%	0%	0%	4,7%
Стриктура уретры	4,7%	1,3%	1%	7,1%
Недержание мочи	4,7%	0,5%	0%	5,3%
<b>Общая урологическая токсичность</b>	<b>12,4%</b>	<b>2,3%</b>	<b>1%</b>	<b>15,9%</b>
Проктит	8,2%	0%	0%	8,2%
Хроническая диарея	3,7%	0%	0%	3,7%
Тонкокишечная непроходимость	0,2%	0,2	0%	0,5%
<b>Общая гастроинтестинальная токсичность</b>	<b>9,5%</b>	<b>0,2</b>	<b>0%</b>	<b>9,8%</b>
Отеки нижних конечностей	1,5%	0	0%	1,5%
<b>Общая токсичность</b>	<b>19%</b>	<b>2,7</b>	<b>1%</b>	<b>22,8%</b>

*Немедленная и отсроченная лучевая терапия после хирургического лечения:*

При проведении хирургического лечения у больных местно-распространённым РПЖ основной проблемой является увеличение вероятности развития локо-регионарного рецидива или появления отдалённых метастазов. При наличии экстракапсулярного распространения опухоли частота развития местного рецидива достигает 30%. Общая 5-летняя выживаемость больных местно-распространённым РПЖ после лучевой терапии составляет 56-72%; 10-летняя – 32-42%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 32-60%; 10-летняя – 26-54% соответственно. По данным мультивариантного анализа результатов крупного рандомизированного исследования независимыми факторами прогноза развития местного рецидива после операции явились:

- Уровень ПСА
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования удаленного препарата
- Наличие позитивного хирургического края
- Инвазия семенных пузырьков

Следующие неблагоприятные прогностические факторы следует считать показанием к назначению *немедленной адъювантной лучевой терапии* после операции:

- Наличие позитивного хирургического края

- Патоморфологическая стадия pT3a-T3b
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования удаленного препарата 8-10 баллов

Адьювантную ДЛТ следует проводить не позднее чем в течение 1 года после операции или при восстановлении мочеиспускания и после купирования побочных эффектов проведенного хирургического лечения.

Больные РПЖ с наличием высокого риска прогрессирования заболевания также могут быть оставлены под тщательным динамическим наблюдением с проведением регулярного контроля уровня ПСА 1 раз в 3 мес. При выявлении признаков биохимического прогрессирования или выявлении местного рецидива возможно проведение «спасительной» лучевой терапии.

*«Спасительная» лучевая терапия. Показания:*

- Определяемый уровень ПСА после операции и его рост в трех последовательных измерениях
- Длительный (> 6 мес) период удвоения ПСА
- Отсутствие признаков генерализации заболевания (по данным сканирования костей, МРТ малого таза, КТ органов брюшной полости и грудной клетки)
- Уровень ПСА 0,2-1 нг/мл. При уровне ПСА > 1 нг/мл эффективность лучевой терапии достоверно ниже

При проведении адьювантной или спасительной ДЛТ рекомендуемые доза радиации составляют 64-68 Гр на зону ложа предстательной железы. Также возможно облучение зон регионарного лимфооттока.

Мультимодальный подход с применением методов неадьювантной, сопутствующей и адьювантной гормональной терапии является общепризнанным при проведении лучевого лечения у больных РПЖ.

*Неадьювантная гормональная терапия перед ДЛТ или брахитерапией:*

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

*Адьювантная гормональная терапия после ДЛТ или брахитерапии:*

- Должна быть проведена на протяжении не менее 3 лет после облучения
- Достоверно улучшает безрецидивную выживаемость больных



- Достоверно улучшает общую выживаемость у больных с плохим прогнозом (местно-распространенные опухоли стадии T3-4; дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7-10 баллов)

*Паллиативная лучевая терапия:*

Паллиативная лучевая терапия может быть применена с обезболивающей целью у больных с наличием костных метастазов. У больных с солитарными очагами при локализованном болевом синдроме возможно применение ДЛТ на зону изолированного поражения. При наличии множественного поражения костей возможно применение радионуклидов стронция-89 или самария-153.

Таблица 9. Рекомендации по лучевому лечению больных РПЖ.

<b>Рекомендации</b>	<b>Уровень достоверности</b>
У больных локализованным РПЖ клинической стадии T1c-T2cN0M0 трехмерная конформная ДЛТ или ДЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) является методом выбора при проведении лучевой терапии, в том числе у молодых пациентов, отказавшихся от хирургического лечения	2
У больных РПЖ высокого риска при проведении лучевого лечения рекомендуется использование длительной адъювантной гормональной терапии, поскольку мультимодальная терапия приводит к увеличению показателей общей выживаемости	2a
У больных РПЖ низкого риска (клиническая стадия T1a-T2a, дифференцировка опухоли по шкале Глисона $\leq 6$ , уровень ПСА $\leq 10$ нг/мл), а также при объеме предстательной железы $\leq 50$ см <sup>3</sup> , отсутствием в анамнезе ТУР железы и удовлетворительными показателями уродинамики (сумма баллов по шкале IPSS $\leq 12$ ) возможно проведение внутритканевой брахитерапии	2b
У больных РПЖ с местно-распространенным процессом по данным планового морфологического исследования (стадия T3a-T3bN0M0) применение послеоперационной лучевой терапии может способствовать улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости. Лучшие результаты наблюдаются в подгруппе больных при наличии позитивного хирургического края	1
У больных с наличием биохимического рецидива заболевания возможно проведение спасительной лучевой терапии, но при уровне ПСА $< 1$ нг/мл	3
У больных местно-распространенным РПЖ стадии T3-T4 во время и после облучения показано проведение сопутствующей и адъювантной гормональной терапии, поскольку она приводит к увеличению общей выживаемости	1
В подгруппе больных локализованным и местно-распространенным РПЖ с высокодифференцированными опухолями (сумма Глисона $\leq 6$ баллов по шкале Глисона) показано проведение краткосрочной (3-6 мес) неоадъювантной и сопутствующей гормональной терапии, поскольку она может привести к улучшению показателей общей выживаемости	1b
У больных РПЖ крайне высокого риска с наличием метастазов в ЛУ может быть рекомендовано проведение ДЛТ на область всего таза с последующим	2b

назначением адъювантной гормональной терапии, что может привести к улучшению показателей общей, биохимической и опухолево-специфической выживаемости, а также снизить риск появления отдаленных метастазов	
--	--

*Наблюдение за больными РПЖ после радикального лечения:*

Таблица 10. Наблюдение за больными РПЖ после применения методов радикального лечения.

<b>Рекомендации</b>	<b>Уровень достоверности</b>
У больных с отсутствием симптомов рекомендуется регулярный контроль уровня ПСА с проведением ПРИ. Данные процедуры следует проводить каждые 3 мес в течение 2 лет после терапии, затем 1 раз в 6 мес до 5 лет после лечения, затем ежегодно	2a
После проведения хирургического лечения (РПЭ) уровень ПСА > 0,2 нг/мл может быть ассоциирован с риском рецидива или прогрессирования заболевания	2a
После проведения лучевого лечения (брахитерапии или ДЛТ) повышение уровня ПСА > 2 нг/мл выше уровня, достигнутого в процессе проведения терапии (надир ПСА + 2 нг/мл) может быть ассоциировано с риском рецидива или прогрессирования заболевания	2a
Признаками рецидива заболевания могут быть как самостоятельное повышение уровня ПСА, так и только изменения по данным ПРИ (пальпируемое узловое образование)	2a
Проведение ТРУЗИ с прицельной биопсией определяемого образования или зоны анастомоза после проведения хирургического лечения целесообразно только в случае планирования последующего проведения местной терапии (спасительной лучевой терапии, HIFU, криоабляции и пр.). В случае планирования ГТ проведение гистологической верификации рецидива нецелесообразно	2a
При наличии подозреваемой генерализации заболевания рекомендуется проведение сканирования костей, рентгенографии легких, УЗИ или КТ органов брюшной полости и МРТ малого таза	3
В случае отсутствия признаков биохимического прогрессирования и клинических симптомов заболевания рутинное проведение сканирования костей нецелесообразно. В случае наличия костных болей, сканирование костей должно быть выполнено даже при нормальном уровне ПСА	2a

*Экспериментальная фокальная терапия у больных РПЖ (возможна только в рамках клинических исследований):*

*Преимущества:*

- Применение методов ФТ позволяет сохранить большую часть ткани предстательной железы, тем самым снизить риск осложнений
- Прицельное воздействие на визуализируемые очаги позволяет провести «точечную абляцию» опухолевой ткани

- Возможная альтернатива отсроченному лечению (тщательному динамическому наблюдению)
- Возможность сохранения эректильной функции и континенции

*Недостатки:*

- Короткий период наблюдения в группах больных с применением методов фокальной терапии
- Отсутствие результатов крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность методов фокального лечения
- Методы фокальной терапии являются экспериментальными, эффективность и отдаленные результаты которых изучаются

*Методы фокальной терапии:*

- Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU)
- Криодеструкция
- Радиочастотная абляция (РЧА)
- Фотодинамическая терапия (ФДТ)
- Лазерная деструкция
- Методы сфокусированной ЛТ (кибернож)

*Гормональная терапия у больных РПЖ:*

В настоящее время в лечении больных диссеминированным РПЖ основное место занимает гормональная терапия (ГТ). Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 80% пациентов, однако среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2-х лет. Проведение ГТ не приводит к излечению больного, однако способствует увеличению продолжительности жизни, снижению вероятности развития осложнений, связанных с прогрессированием заболевания, а также улучшает качество жизни пациентов. Прогноз при проведении ГТ у больных диссеминированным РПЖ или в случае выявления прогрессирования заболевания после проведенного радикального лечения определяется начальной распространенностью заболевания, стартовым уровнем ПСА, его динамикой в процессе проведения терапии, а также агрессивностью и дифференцировкой опухоли.

*Варианты ГТ:*

1. В зависимости от сроков назначения:
  - Немедленная
  - Отсроченная

2. В зависимости от режима:
  - Постоянная
  - Прерывистая (интермиттирующая)
3. В зависимости от комбинации с другими методами терапии:
  - Самостоятельная
  - Комбинированная:
    - ✓ Неoadъювантная
    - ✓ Сопутствующая
    - ✓ Адъювантная
4. В зависимости от используемых препаратов:
  - Хирургическая кастрация (билатеральная орхэктомия)
  - Медикаментозная кастрация (применение аналогов или антагонистов ЛГРГ)
  - Комбинация аналогов ЛГРГ или двусторонней орхэктомии и антиандрогенов (режим максимальной андрогеновой блокады - МАБ)
  - Монотерапия антиандрогенами
  - Терапия эстрогенами
  - Подавление синтеза андрогенов в надпочечниках, в опухоли предстательной железы и других тканях (абиратерон, кетоконазол)

Назначение самостоятельной ГТ оправдано не только у больных диссеминированным РПЖ, но и при выявлении местного прогрессирования заболевания после проведения методов радикального лечения (хирургического или лучевого).

Сроки назначения ГТ (немедленная терапия или отсроченная) должны быть установлены индивидуально для каждого пациента и определяются следующими факторами:

- Скоростью прироста ПСА
- Временем удвоения ПСА
- Предпочтениями пациента, его соматическим статусом
- Наличием клинических проявлений заболевания
- Выраженностью побочных эффектов применяемых препаратов

Немедленная ГТ рекомендуется у больных метастатическим РПЖ с наличием симптомов заболевания, при коротком (< 6 мес) периоде удвоения ПСА, а также у пациентов молодого возраста с высоким уровнем ПСА (> 50 нг/мл).

Методика проводимой ГТ должна быть определена для каждого больного индивидуально. Основные принципы при выборе метода терапии следующие:

- Применение аналогов ЛГРГ (медикаментозная кастрация) является методом равноэффективным хирургической кастрации (билатеральной орхэктомии)
- Режим максимальной андрогеновой блокады (МАБ), заключающийся в применении антиандрогенов в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией, является более эффективным, чем хирургическая или медикаментозная кастрация как монотерапия; преимущество общей выживаемости составляет <5% при сроке наблюдения 15 лет. Побочные эффекты МАБ выше, чем при проведении кастрационной терапии.
- У больных с наличием симптомов заболевания или существенном риске развития осложнений, связанных с симптомом «вспышки» при назначении аналогов ЛГРГ, следует проводить краткосрочную (2-4 недели) одномоментную сопутствующую терапию антиандрогенами
- Монотерапия антиандрогенами у больных метастатическим РПЖ является менее эффективным методом лечения, чем кастрационная терапия, однако обладает менее выраженными побочными эффектами
- Интермиттирующая ГТ обладает меньшей токсичностью и выраженностью побочных эффектов по сравнению с постоянным режимом. В большинстве рандомизированных исследований эффективность интермиттирующего и постоянного режимов ГТ были одинаковы, но критерии отбора больных для проведения прерывистого лечения остаются дискуссионными.

Таблица 11. Рекомендации по проведению ГТ у больных РПЖ.

<b>Рекомендации</b>	<b>Уровень достоверности</b>
У больных метастатическим РПЖ с наличием симптомов заболевания с целью профилактики развития осложнений и купирования симптоматики рекомендовано назначение немедленной ГТ в режиме МАБ с последующим решением вопроса о возможности проведения кастрационной терапии в монорежиме	1b
У больных метастатическим РПЖ с отсутствием симптомов заболевания для профилактики риска прогрессирования прогрессирования и развития симптомов заболевания рекомендуется назначение немедленной кастрационной ГТ	1b
Тщательно отобранные больные метастатическим РПЖ с отсутствием симптомов заболевания могут быть оставлены под тщательным динамическим наблюдением и назначением отсроченной ГТ при необходимости	3
Краткосрочное одномоментное назначение антиандрогенов с целью профилактики симптомов «вспышки» рекомендовано у больных метастатическим РПЖ, которым планируется проведение монотерапии аналогами ЛГРГ	1b
При проведении интермиттирующей ГТ четкие показания для прекращения и возобновления ГТ не определены, однако, они должны соответствовать	3

данным рандомизированных исследований. Рекомендуемым уровнем ПСА для прекращения ГТ у больных метастатическим РПЖ следует считать уровень ПСА < 4 нг/мл; у больных рецидивным РПЖ < 0,5-2 нг/мл. Возобновлять ГТ рекомендуется при уровне ПСА > 10-15 нг/мл при наличии метастатического РПЖ и при уровне ПСА > 4-10 нг/мл у больных при наличии рецидива заболевания	
При проведении интермиттирующей ГТ рекомендуется применение монотерапии аналогами ЛГРГ с краткосрочным назначением антиандрогенов, либо режим МАБ	1
Проведение интермиттирующей ГТ возможно у информированных и мотивированных больных метастатическим РПЖ с отсутствием симптомов заболевания при наличии удовлетворительного ПСА ответа (снижении уровня ПСА > 50% от исходного) при проведении индукционного курса терапии	2
Проведение интермиттирующей ГТ возможно у больных РПЖ с наличием рецидива после проведения ДЛТ по радикальной программе при наличии удовлетворительного ПСА ответа при проведении индукционного курса терапии	1b

*Противопоказания к проведению различных вариантов ГТ:*

- Хирургическая кастрация не показана при наличии у пациента психологического дискомфорта или отказе от операции. В данных случаях рекомендуется проведение терапии аналогами ЛГРГ
- Терапия эстрогенами не показана из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений (>30%), особенно, - у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Монотерапия аналогами ЛГРГ не показана у больных метастатическим РПЖ с наличием симптомов заболевания и высокой вероятностью развития эффекта «вспышки»
- ГТ не показана больным локализованным РПЖ как первичный метод терапии

**Рекомендации по терапии рецидива РПЖ после применения радикальных методов терапии:**

*Рекомендации по терапии рецидива РПЖ после хирургического лечения:*

Таблица 12. Рекомендации по терапии рецидива после РПЭ у больных РПЖ.

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

*Рекомендации по терапии рецидива РПЖ после лучевого лечения:*

Таблица 13. Рекомендации по терапии рецидива после лучевой терапии у больных РПЖ.

<b>Рекомендации</b>	<b>Уровень достоверности</b>
У тщательно отобранных, информированных больных с верифицированным местным рецидивом после лучевого лечения и отсутствием признаков генерализации заболевания может быть проведена «спасительная» простатэктомия. Показаниями могут быть: уровень ПСА < 10 нг/мл, время удвоения ПСА > 12 мес, дифференцировка опухоли по шкале Глисона < 7 баллов, а также при наличии верифицированного рецидива после низкодозной брахитерапии	2a
У больных с наличием противопоказаний к хирургическому лечению могут быть применены методики криоабляции или интерстициальной брахитерапии. Метод HIFU также возможен, однако больные должны быть информированы о более коротком периоде наблюдения и экспериментальном характере метода	2a
У больных при подозрении на генерализацию заболевания рекомендуется проведение немедленной ГТ для снижения риска появления отдаленных метастазов	1b

### **Кастрационно-рефрактерный РПЖ:**

Несмотря на кастрационный уровень тестостерона у большинства больных с диссеминированным опухолевым процессом в течение 12-18 месяцев после начала ГТ развивается прогрессирование заболевания в форме кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Группу этих больных характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: рост ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона, прогрессирование со стороны пораженных лимфоузлов и костных метастазов. Средняя продолжительность жизни данной группы больных составляет в среднем 6-18 месяцев.

#### *Критерии КРРПЖ:*

- Кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л)
- Уровень ПСА > 2 нг/мл
- Повышение ПСА > 50% от надира 3 раза подряд с интервалом не менее 1 недели
- Отмена антиандрогенов
- Рост ПСА на фоне кастрационной терапии

Лечение КРРПЖ является сложной проблемой. После проведения кастрационной ГТ немногие схемы лечения оказываются эффективными при прогрессировании процесса.

Потеря зависимости опухолевых клеток от уровня тестостерона может иметь несколько механизмов: мутация андрогенных рецепторов, гиперэкспрессия андрогенных рецепторов в результате амплификации генов, стимуляция рецепторов факторами роста и активаторами транскрипции. В связи с этим для лечения КРРПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормонорезистентности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоконазол, аминоглутемид), селективные ингибиторы цитохрома Р-450 – кофермента СYP17 (абиратерон), антагонисты андрогеновых рецепторов (энзалутамид), больших доз антиандрогенов (бикалутамид 150 мг), ингибиторов факторов роста, вакцины, химиотерапия. Также возможно применение симптоматической паллиативной лучевой терапии на наиболее болезненные участки пораженных костных тканей и конгломераты лимфатических узлов, применение бисфосфонатов и радиотерапия Самарием-153 и Стронцием-89, а также новые радиофармпрепараты (альфарадин).

Схема 1. Варианты гормональной терапии у больных КРРПЖ.



Четких показаний к применению того или иного метода в настоящее время не существует. Тем не менее, стандартным методом терапии КРРПЖ является химиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки постоянно, так как данная схема лечения в рандомизированном исследовании привела к достоверному увеличению общей выживаемости больных.

Таблица 14. Рекомендации по проведению терапии у больных КРРПЖ.

Рекомендации	Уровень достоверности
При подтверждении КРРПЖ терапию следует начинать с оценки эффекта отмены антиандрогенов	2a
Четких рекомендаций (гормональная терапия второй линии или химиотерапия) при проведении лечения больных РПЖ с прогрессией заболевания на фоне кастрации не существует	4



В качестве гормональной терапии второй линии эффективной опцией может быть использование абиратерона ацетата в дозе 1000 мг в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки	1b
У больных КРРПЖ с отсутствием отдаленных метастазов применение цитотоксической химиотерапии рекомендуется только в рамках клинических исследований	2b
Больным не следует назначать гормональную или химиотерапию 2 линии при прогрессии заболевания на фоне отсутствия подтвержденного кастрационного уровня тестостерона	2b
Больным не следует назначать гормональную или химиотерапию 2 линии при уровне ПСА < 2 нг/мл, поскольку это может привести к некорректной интерпретации факта прогрессии заболевания	2b
До начала терапии больного следует информировать о возможных терапевтических опциях, их преимуществах, известных недостатках и побочных эффектах	3
Стандартным методом терапии больных КРРПЖ является химиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки	1a
У больных с наличием симптомов заболевания рекомендуется применение химиотерапии доцетакселом	1a
У больных с без симптомов заболевания рекомендуется применение гормонотерапии второй линии	
У больных с наличием костных метастазов рекомендуется применение бисфосфонатов (золендроновая кислота в дозе 4 мг в сутки в/в) или деносумаба для снижения риска развития костных осложнений	1a
У больных с наличием костных метастазов также рекомендуется применение препаратов кальция и витамина D, особенно в случае проведения терапии бисфосфонатами или деносумабом	1b
При наличии костных болей рекомендуется применение паллиативной ДЛТ или системной терапии радионуклеидами	2a
У больных с наличием неврологической симптоматики, связанной с компрессией спинного мозга, рекомендуется проведение хирургического вмешательства (декомпрессионной ламинэктомии и пр.)	1b

Таблица 15. Критерии оценки эффективности проводимой лекарственной терапии у больных КРРПЖ.

Рекомендации	Уровень рекомендации
При проведении цитотоксической химиотерапии рост ПСА на протяжении первых 12 недель терапии при отсутствии признаков радиологической прогрессии может не являться критерием прогрессии заболевания. Рекомендуется проведение не менее 3 курсов химиотерапии доцетакселом для оценки эффективности лечения	1a
Для оценки эффективности проводимой терапии у больных с наличием измеряемых и неизменяемых очагов рекомендуется применение критериев RECIST (критерии оценки ответа на терапию солидных опухолей)	1a
У больных метастатическим КРРПЖ с наличием симптомов заболевания эффективность терапии также может быть оценена посредством определения клинического ответа на проводимое лечение. Рекомендуется использование международных вопросников по оценке боли и качества жизни до начала	1a

терапии и каждые 3 недели на фоне проводимого лечения	
---	--

КРРПЖ является агрессивно протекающим заболеванием и в большинстве случаев приводит к смерти пациента. У значительного количества больных через 6-12 мес после начала терапии доцетакселом наблюдается развитие химиорезистентного РПЖ, требующего смены проводимой терапии.

Таблица 16. Рекомендации по проведению спасительной терапии у больных КРРПЖ с прогрессией заболевания после химиотерапии доцетакселом.

<b>Рекомендации</b>	<b>Уровень рекомендации</b>
Терапия кабазитакселом в дозе 25 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки является стандартным методом терапии	1b
Терапия абиратероном в дозе 1000 мг в сутки или энзалутамидом в дозе 160 мг в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг является стандартным методом терапии	1b
Четких рекомендаций в отношении последовательного использования препаратов в первой и второй линиях не существует	
У больных с хорошим и продолжительным ответом на первичную терапию доцетакселом возможно повторное назначение препарата (режим реадминистрирования)	2a

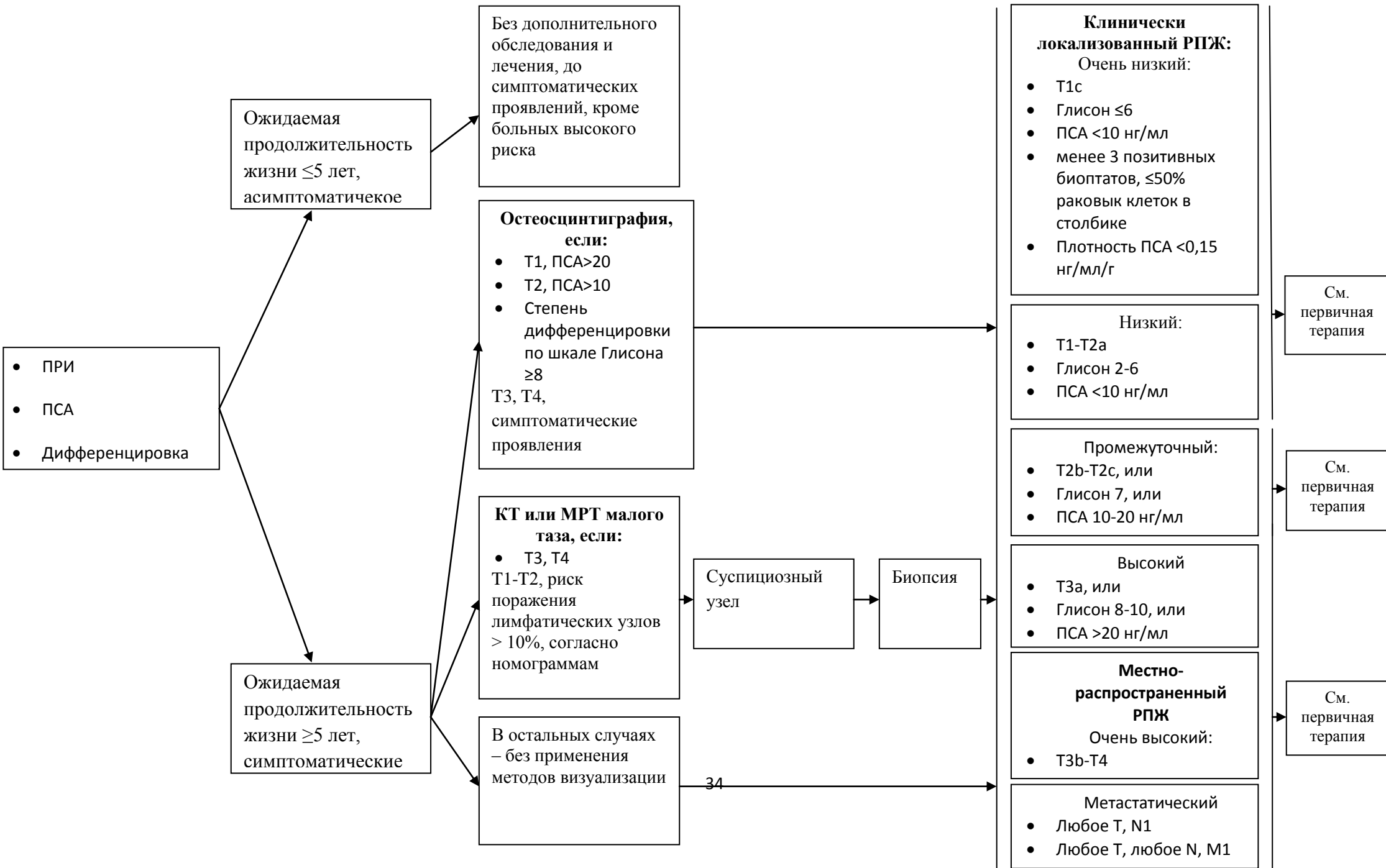
Первичная диагностика РПЖ

Первичная клиническая оценка

Стадирование

Риск рецидива

Терапия



Ожидаемая продолжительность жизни  $\leq 5$  лет, асимптоматичекое

Без дополнительного обследования и лечения, до симптоматических проявлений, кроме больных высокого риска

**Остеосцинтиграфия, если:**  
• T1, ПСА>20  
• T2, ПСА>10  
• Степень дифференцировки по шкале Глисона  $\geq 8$   
T3, T4, симптоматические проявления

**КТ или МРТ малого таза, если:**  
• T3, T4  
T1-T2, риск поражения лимфатических узлов > 10%, согласно номограммам

Ожидаемая продолжительность жизни  $\geq 5$  лет, симптоматические

В остальных случаях – без применения методов визуализации

Суспициозный узел

Биопсия

**Клинически локализованный РПЖ:**  
Очень низкий:  
• T1c  
• Глисон  $\leq 6$   
• ПСА <10 нг/мл  
• менее 3 позитивных биоптатов,  $\leq 50\%$  раковык клеток в столбике  
• Плотность ПСА <0,15 нг/мл/г

Низкий:  
• T1-T2a  
• Глисон 2-6  
• ПСА <10 нг/мл

Промежуточный:  
• T2b-T2c, или  
• Глисон 7, или  
• ПСА 10-20 нг/мл

Высокий  
• T3a, или  
• Глисон 8-10, или  
• ПСА >20 нг/мл

**Местно-распространенный РПЖ**  
Очень высокий:  
• T3b-T4

Метастатический  
• Любое T, N1  
• Любое T, любое N, M1

См. первичная терапия

См. первичная терапия

См. первичная терапия

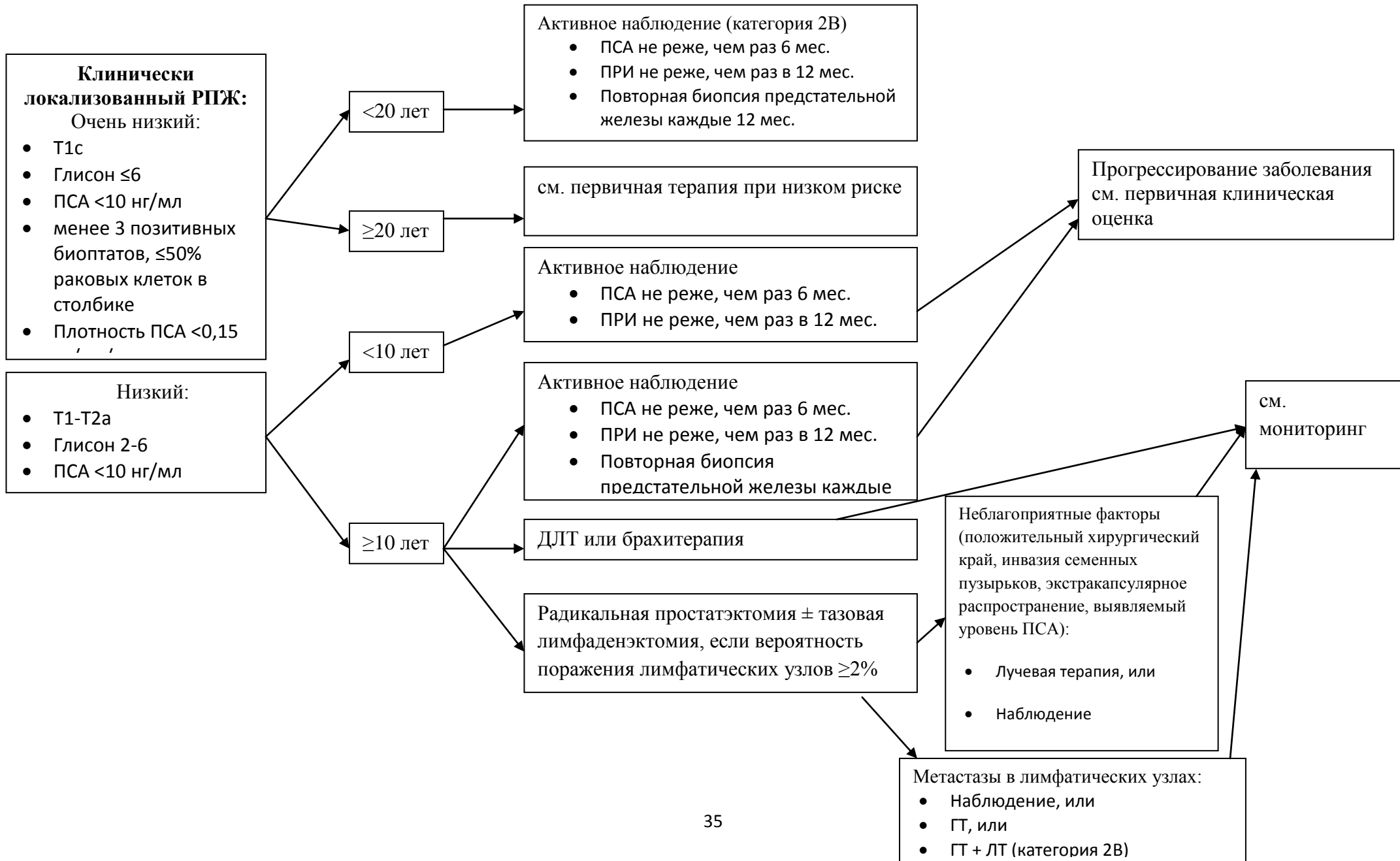
34

**Риск рецидива**

**Ожидаемая выживаемость**

**Первичная терапия**

**Адьювантная терапия**

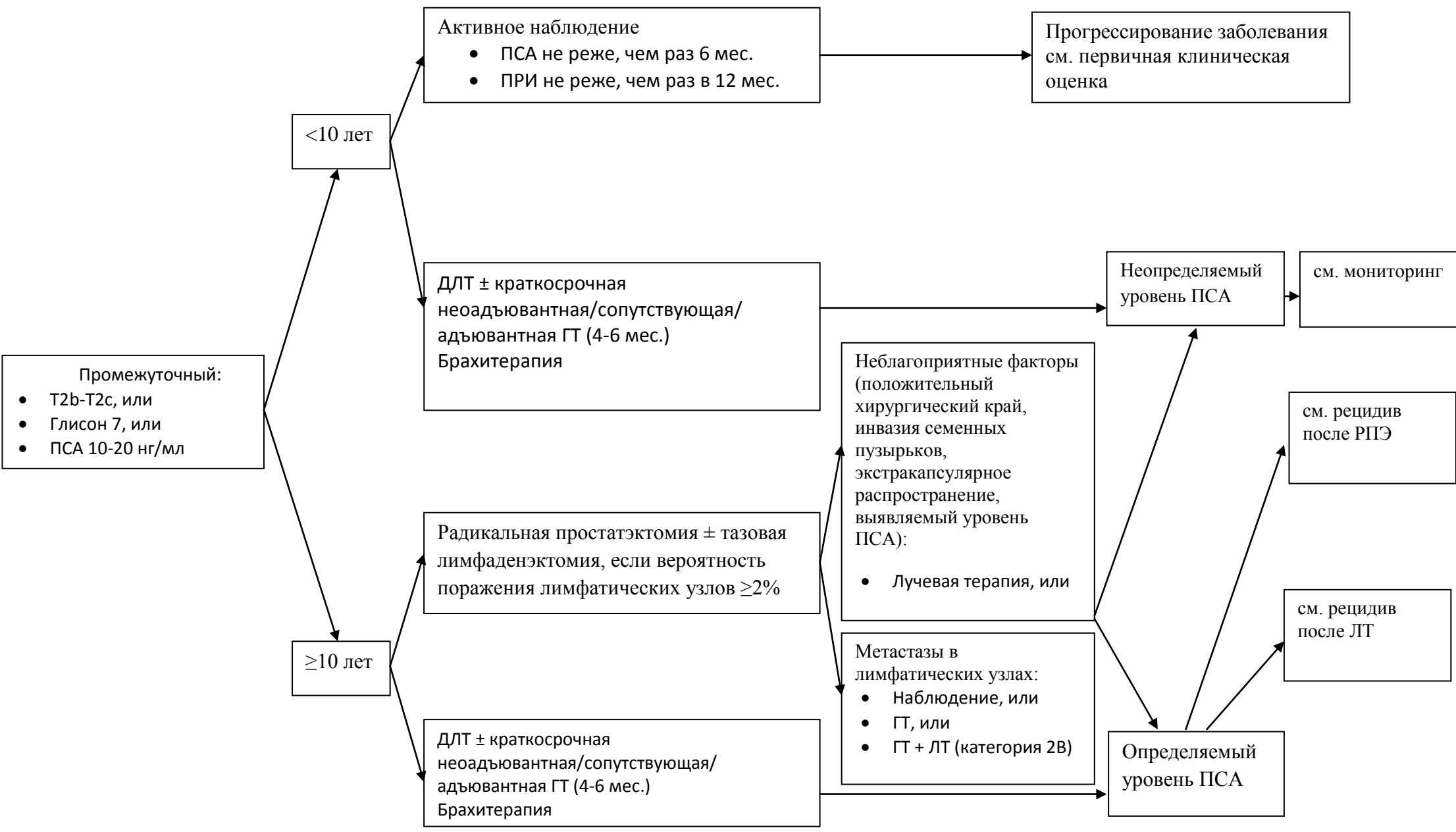


**Риск рецидива**

**Ожидаемая выживаемость**

**Первичная терапия**

**Адьювантная терапия**



## Риск рецидивирования

## Первичная терапия

## Адювантная терапия

**Высокий**

- Т3а, или
- Глисон 8-10, или
- ПСА >20 нг/мл

**Местно-распространенный РПЖ**

Очень высокий:

- Т3b-Т4

**Метастатический**

- Любая Т, N1
- Любая Т, любая N, M1

Метастатический

- Любая Т, любая N, M1

ДЛТ ± длительная неоадъювантная/сопутствующая/адъювантная ГТ (2-3 года) или  
ДТТ + брахитерапия ± длительная неоадъювантная/сопутствующая/адъювантная ГТ (2-3 года) или  
Радикальная простатэктомия ± тазовая лимфаденэктомия

ДЛТ ± длительная неоадъювантная/сопутствующая/адъювантная ГТ (2-3 года) или  
ДЛТ + брахитерапия ± длительная неоадъювантная/сопутствующая/адъювантная ГТ (2-3 года) или  
Радикальная простатэктомия ± тазовая лимфаденэктомия или  
ГТ у больных, не являющихся кандидатами для радикального лечения (см. мониторинг)

ГТ или  
ДЛТ ± длительная неоадъювантная/сопутствующая/адъювантная ГТ (2-3 года)

ГТ

Неблагоприятные факторы (положительный хирургический край, инвазия семенных пузырьков, экстракапсулярное распространение, выявляемый уровень ПСА):

- Лучевая терапия, или
- Наблюдение

Метастазы в лимфатических узлах:

- Наблюдение, или
- ГТ, или
- ГТ + ЛТ (категория 2В)

Неблагоприятные факторы (положительный хирургический край, инвазия семенных пузырьков, экстракапсулярное распространение, выявляемый уровень ПСА):

- Лучевая терапия, или
- Наблюдение

Метастазы в лимфатических узлах:

- Наблюдение, или
- ГТ, или
- ГТ + ЛТ (категория 2В)

Неопределяемый уровень ПСА

Определяемый уровень ПСА

Неопределяемый уровень ПСА

Определяемый уровень ПСА

см. мониторинг

см. рецидив после РПЭ

см. мониторинг

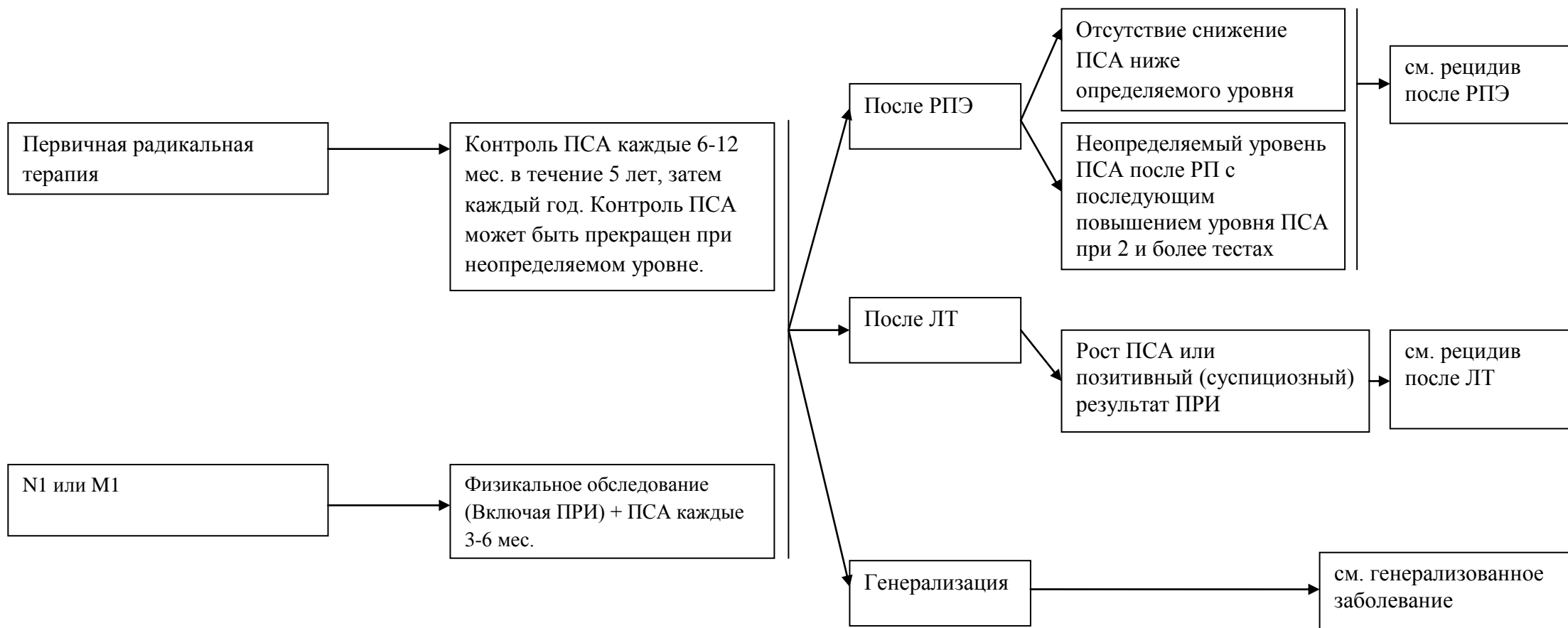
см. рецидив после РПЭ

см. мониторинг

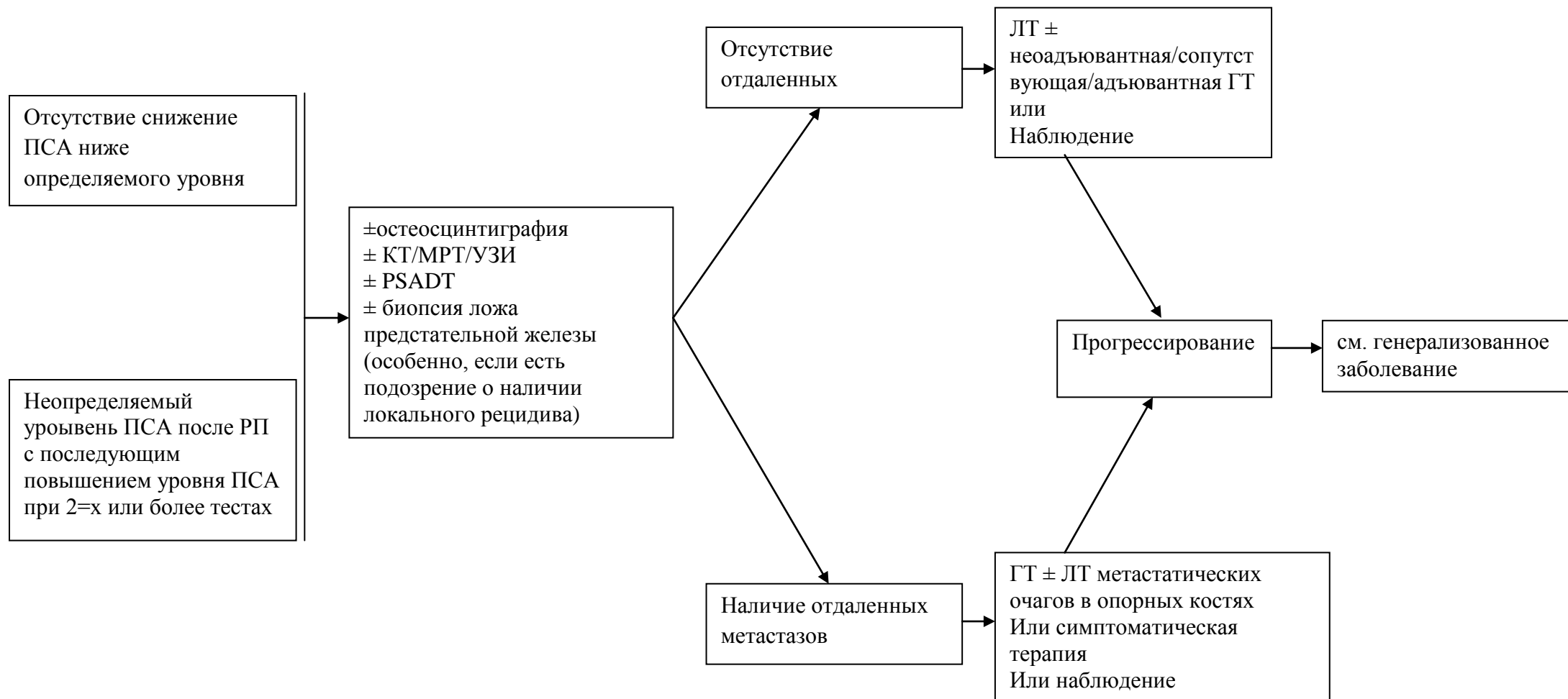
## Первичная терапия или морфология

## Мониторинг

## Рецидив

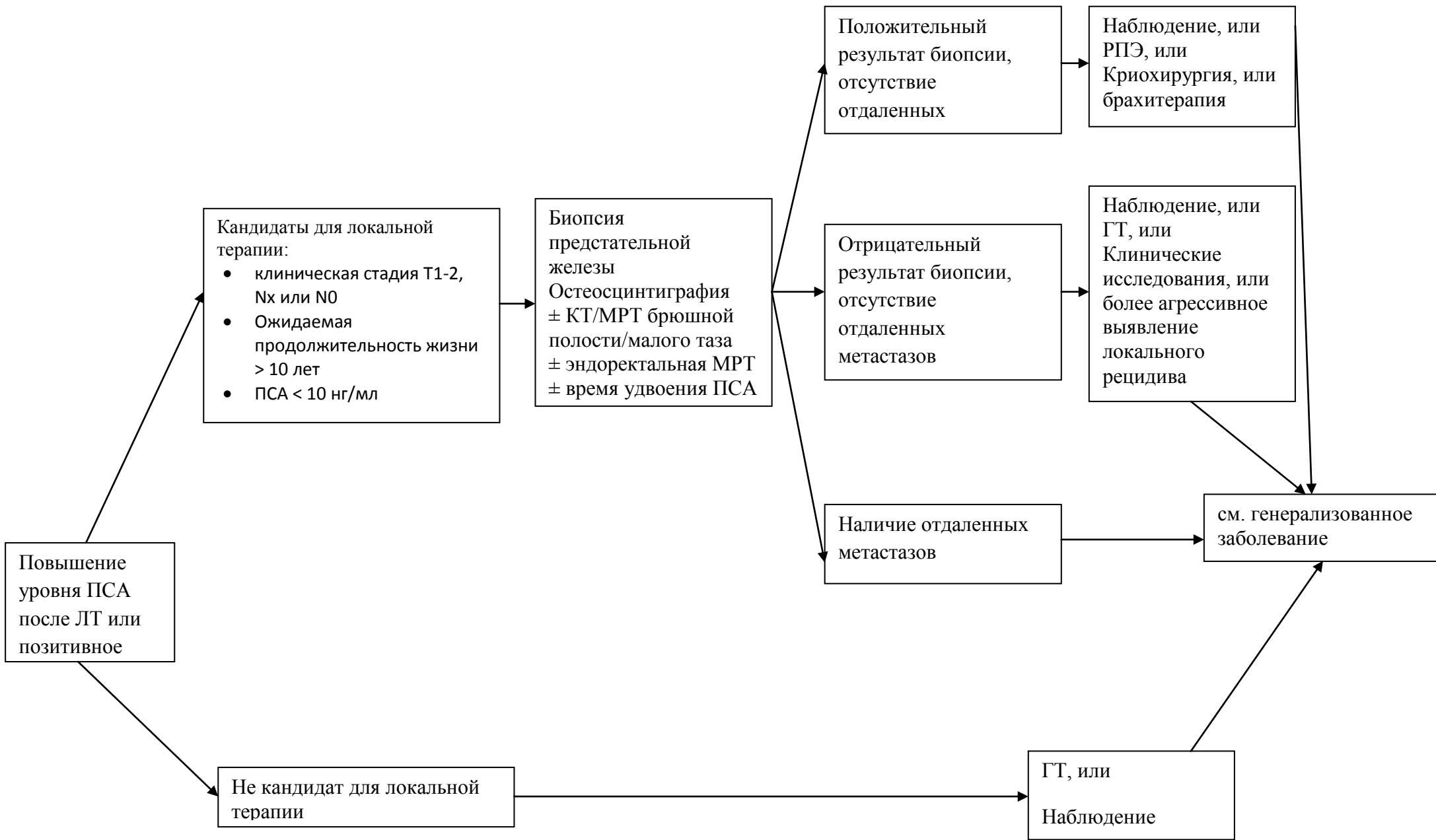


## Рецидив после радикальной простатэктомии





# Рецидив после лучевой терапии



## Генерализованное заболевание: системная терапия



## Генерализованное заболевание: дополнительная системная терапия при кастрационно-резистентном РПЖ

