

И.Е. Хатьков, Д.Ю. Пушкарь

# РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ УРОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

Учебно-методические рекомендации № 80



Москва 2018

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**

**Департамент здравоохранения города Москвы**

**СОГЛАСОВАНО**

**Главный внештатный  
специалист Департамента  
здравоохранения города Москвы  
по урологии**

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич**

« 16 » июля 2018 года



**Главный внештатный  
специалист Департамента  
здравоохранения города Москвы  
по онкологии**

**Хатьков Игорь Евгеньевич**

« 16 » июля 2018 года



**РЕКОМЕНДОВАНО**

**Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 4**



« 16 » июля 2018 года

**Рак предстательной железы: взаимодействие урологов и онкологов**

Учебно-методические рекомендации № 80

Москва 2018

УДК 616.65-006.6

ББК 56.9

P19

**Учреждения-разработчики:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

**Авторский коллектив:** член-корреспондент РАН, профессор Хатьков Игорь Евгеньевич; член-корреспондент РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич; доктор медицинских наук, профессор Говоров Александр Викторович; доктор медицинских наук, доцент Ходырева Любовь Алексеевна; кандидат медицинских наук Васильев Александр Олегович; кандидат медицинских наук Дударева Анна Анатольевна; кандидат медицинских наук Ковылина Марта Владимировна; Прилепская Елена Анатольевна; доктор медицинских наук Зингеренко Максим Борисович.

**Рецензенты:** Лоран О.Б., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; Котов С.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, руководитель университетской клиники урологии ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ.

В данных учебно-методических рекомендациях освещены вопросы взаимодействия онкологов и урологов в процессе лечения рака предстательной железы. Рассмотрены принципы диагностики и лечения заболевания с точки зрения доказательной медицины. Приведены рекомендации Европейской ассоциации урологов.

Учебно-методические рекомендации адресованы урологам, онкологам, врачам общей практики, терапевтам, врачам-специалистам амбулаторных и стационарных медицинских организаций, научным сотрудникам научно-практических (исследовательских) организаций, специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, участвующих в оказании медицинской помощи урологическим и онкологическим пациентам, студентам, ординаторам, аспирантам медицинских вузов.

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

Авторы несут персональную ответственность за представленные в учебно-методических рекомендациях данные.

ISBN 978-5-903018-67-3



© Коллектив авторов, 2018

© ИД «АБВ-пресс», 2018

# Рак предстательной железы: взаимодействие урологов и онкологов

Учебно-методические рекомендации № 80

Москва 2018

# Содержание

Список сокращений .....	5
Критерии достоверности данных .....	6
Введение .....	7
Диагностика рака предстательной железы .....	11
Морфологическое исследование в диагностике рака предстательной железы .....	15
Методы визуализации в диагностике рака предстательной железы .....	18
Лечение пациентов с раком предстательной железы .....	20
Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы .....	28
Заключение .....	30
Список литературы .....	31
Приложения	
Приложение 1 .....	34
Приложение 2 .....	35

# Список сокращений

- ГТ – гормональная терапия
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
- КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
- КТ – компьютерная томография
- ЛГРГ – лютеинизирующего гормона релизинг-гормон
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛУ – лимфатические узлы
- МАБ – максимальная андрогенная блокада
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПЖ – предстательная железа
- ПРИ – пальцевое ректальное исследование
- ПСА – простатспецифический антиген
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РПЖ – рак предстательной железы
- РПЭ – радикальная простатэктомия
- ТЛД – тазовая лимфодиссекция
- ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
- ТУР – трансуретральная резекция
- HI-FU – High Intensity Focused Ultrasound (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук)

# Критерии достоверности данных

## Уровни доказательности данных [1]

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате метаанализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов

## Степени рекомендаций [1]

Степень	Основание рекомендаций
A	Требуется не менее 1 рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикаций, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 2b)
B	Требуется наличия хорошо проконтролированных клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)
C	Требуется доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)

# Введение

Внедрение в клиническую практику программ ранней диагностики урологических заболеваний способствовало росту числа впервые выявленных случаев злокачественных новообразований органов мочевыделительной системы. Из общего числа больных раком предстательной железы (РПЖ) хирургический метод лечения может быть предложен более чем в 70 % случаев, в то время как оставшаяся часть больных требует дополнительного, системного или комбинированного лечения. Выявление локализованных форм заболевания предусматривает проведение радикального лечения. Некоторым пациентам могут быть предложены альтернативные (в том числе минимально инвазивные) методы лечения. После радикального лечения более чем в 35 % случаев может потребоваться продолжение терапии по поводу рецидива или появления отдаленных метастазов. В связи с этим мультидисциплинарный подход имеет принципиальное значение, а его внедрение предусматривает уменьшение смертности и повышение качества жизни больных.

Рассмотренные вопросы диагностики и лечения РПЖ основаны на клинических рекомендациях Российской ассоциации урологов и онкоурологов, Европейской ассоциации урологов (EAU). Последовательность в принятии решений, а также существующая маршрутизация больных направлены на снижение смертности от злокачественных новообразований органов мочевыделительной системы среди населения Российской Федерации.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “урология”» медицинская помощь пациентам с РПЖ, не требующая комбинированного и (или) сочетанного лечения, оказывается врачом-урологом [2].

Инструкция, маршрутизация, реестр медицинских организаций, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь и помощь стационарного типа для плановой госпитализации больных с онкологическими заболеваниями по профилю «урология», алгоритм обследования при подозрении на онкологическое заболевание и (или) его выявлении регламентируется Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 18.12.2015 № 1087 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю “онкология” в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [3].

Срок проведения обследования пациента с подозрением на злокачественное заболевание не должен превышать 10 дней.

При подозрении у больного онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи – терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного на консультацию в первичный онкологический или урологический кабинет или первичное онкологическое/урологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-онколог либо уролог первичного онкологического/урологического кабинета или первичного онкологического/урологического отделения направляет больного с установленным диагнозом в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь, оказывается онкологами, врачами-урологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара, и включает профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных (уникальных) медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается **консилиумом врачей**: онкологов, радиотерапевтов, химиотерапевтов с привлечением при необходимости урологов и других врачей-специалистов (например, морфологов). Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

Плановая госпитализация больных с онкологическими заболеваниями по направлениям медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы осуществляется в срок не позднее 10 дней с момента обращения пациента в учреждение, имеющее соответствующую лицензию (в случае РПЖ – с учетом необходимого временного интервала от проведения биопсии предстательной железы (ПЖ) до операции).

# Алгоритм диагностики злокачественного новообразования предстательной железы

## **I этап (диагностический)**

Лабораторная диагностика:

- анализ крови на вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатит;
- группа крови и резус-фактор;
- общий анализ крови;
- коагулограмма;
- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза, билирубин общий, белок общий, креатинин, мочеви́на, щелочная фосфатаза, амилаза,  $K^+$ ,  $Na^+$ );
- анализ крови на простатспецифический антиген (ПСА) общий и свободный;
- общий анализ мочи;
- бактериологический посев мочи.

Инструментальные исследования:

- трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием и оценкой по шкале PIRADS V2<sup>1</sup>.

## **II этап (уточнение распространенности процесса):**

- многослойная (или многосрезовая) компьютерная томография (КТ) с контрастированием органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- остеосцинтиграфия (при наличии показаний);
- эзофагогастродуоденоскопия;
- колоноскопия (при невозможности выполняется ирригоскопия);
- ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей;
- электрокардиография;
- эхокардиография (при наличии сопутствующих заболеваний сердца, легких и для пациентов в возрасте >60 лет);
- исследование функции внешнего дыхания;

---

<sup>1</sup>PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) – система оценки данных и составления заключения при интерпретации МРТ предстательной железы с целью оценки вероятности присутствия клинически значимого рака.

- холтеровское мониторирование (при наличии нарушений сердечного ритма в анамнезе);
- внутривенная урография (по показаниям);
- консультация уролога.

Маршрутизация пациентов при подозрении и/или выявлении РПЖ осуществляется в соответствии с приложением 1.

# Диагностика рака предстательной железы

На протяжении многих лет ПСА сыворотки крови остается самым часто используемым маркером в диагностике и стадировании, а также послеоперационном мониторинге состояния пациентов, перенесших операцию по поводу РПЖ. Тест на ПСА несовершенен ввиду наличия ложноотрицательных результатов, не до конца определенных рамок референсных значений и отсутствия возможности достоверной оценки эффективности проведенного лечения.

В клинической практике используется несколько форм ПСА, каждой из которых отводят определенную роль в диагностике РПЖ: общий ПСА, свободный ПСА и связанный ПСА. С целью повышения диагностической ценности общего ПСА, особенно в случае поиска ранних форм РПЖ, используется ряд индексов: отношение «свободный ПСА / общий ПСА», плотность ПСА, скорость прироста ПСА и др. [4]. Значительный прогресс в молекулярной биологии, генетике и других областях науки позволил внедрить в клиническую практику новые маркеры РПЖ, среди которых наиболее перспективными и изученными являются изоформа-предшественник ПСА (-2проПСА), специфический антиген рака простаты 3 (PSA3) и индекс здоровья простаты (PHI). Разработаны более точные маркеры РПЖ и калькуляторы риска (например, <https://psa-risk-calculator.ru>), включающие 4Kscore, тест TMPRSS2-ERG<sup>2</sup>, SChLAP1<sup>3</sup>, SelectMDx, ConfirmMDx<sup>4</sup> и ELAVL1, PCPT<sup>5</sup>: калькуляторы риска РПЖ PCPTRC 2.0, ERSPC и др. Перспективу внедрения новых маркеров в клиническую практику и возможность замены ПСА еще предстоит оценить, однако уже сейчас можно отметить, что данные маркеры могут быть актуальными при определении необходимости проведения первичной или повторной биопсии ПЖ, а также при определении риска метастазирования и биохимического рецидива РПЖ [5].

Мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 10$ –15 лет можно предлагать индивидуализированную риск-адаптированную стратегию раннего выявления РПЖ.

---

<sup>2</sup>Определение в моче химерного гена TMPRSS2-ERG, который является высокоспецифичным и встречается в 50 % случаев РПЖ у европейцев.

<sup>3</sup>Ген, ассоциированный с РПЖ.

<sup>4</sup>Используется для тестирования РПЖ, позволяет устранить ложноотрицательные результаты биопсии.

<sup>5</sup>PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) – исследование, направленное на профилактику РПЖ.

В большинстве случаев РПЖ локализуется в периферической зоне ПЖ и в ряде случаев может быть выявлен при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). Изменения ПЖ при проведении ПРИ коррелируют с повышенным риском более высокой суммы баллов по системе градации Глисона и поэтому считаются показанием для биопсии ПЖ [6, 7].

У бессимптомных мужчин с нормальным результатом ПРИ и уровнем ПСА 2,0–10 нг/мл следует использовать дополнительные варианты диагностики (калькулятор риска или дополнительные анализы крови или мочи (PHI, 4Kscore, PCA3 или методы визуализации)). Наличие РПЖ обычно подозревают на основании результатов ПРИ и/или определения уровня ПСА. Окончательный диагноз ставится при обнаружении аденокарциномы в биопсийном материале или при патогистологическом исследовании после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ либо аденомэктомии. Для первичной диагностики необходимо выполнить тонкоигольную систематическую трансректальную биопсию из 10–12 точек под ультразвуковым наведением.

#### **Показания для проведения первичной биопсии ПЖ:**

– уровень ПСА >4 нг/мл (для пациентов 50 лет >2,5 нг/мл). Повышенный уровень ПСА, выявленный однократно, не является показанием к проведению немедленной биопсии. Необходимо повторно определить уровень ПСА через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов;

- наличие узлов или уплотнений в ПЖ, выявляемых при проведении ПРИ;
- обнаружение гипоехогенного очага в ПЖ при проведении ТРУЗИ.

#### **Показания для проведения повторной биопсии ПЖ [8]:**

- растущий и/или стабильно высокий уровень ПСА;
- изменения при проведении ПРИ;
- атипичная мелкоацинарная пролиферация;
- множественные очаги простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (в 3 и более биоптатах);
- несколько атипичных желез, прилежащих к очагам простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени;
- данные мультипараметрической МРТ – как правило, наличие участков, оцененных врачами лучевой диагностики как PIRADS V2, 4 и 5.

Маршрутизация пациентов с подозрением на РПЖ регламентируется Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 25.12.2015 № 1122 «Об организации проведения биопсий предстательной железы в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». Проведение первичной биопсии ПЖ осуществляется в соответствии с определенным перечнем медицинских организаций по месту прикрепления в клиничко-диагностических отделениях при ста-

ционарах, стационарах кратковременного пребывания. При наличии показаний для выполнения повторной биопсии ПЖ мужчин с ПСА выше 2,5 нг/мл в возрасте от 50 до 65 лет и от 65 до 70 лет с ПСА >6 нг/мл направляют в определенные перечнем стационарные медицинские организации государственной системы здравоохранения г. Москвы, имеющие дополнительное оборудование для выполнения процедуры [9].

Биопсия ПЖ включена в список оперативных вмешательств, проводимых в стационарах кратковременного пребывания по профилю «урология» (Приказ ДЗМ и МГФОМС от 28.04.2016 № 373/134 «О проведении пилотного проекта по организации стационаров кратковременного пребывания») [10].

Внедрение в практику новой маршрутизации пациентов с подозрением на заболевания ПЖ в государственных медицинских организациях города Москвы позволило снизить количество исследований крови на ПСА и биопсий ПЖ, преимущественно благодаря уменьшению повторных манипуляций и количества гистологических исследований. В результате новая маршрутизация привела к повышению качества диагностики РПЖ с наименьшими экономическими затратами.

В табл. 1 приведены рекомендации ЕАУ по скринингу и ранней диагностике РПЖ.

**Таблица 1.** Рекомендации по скринингу и ранней диагностике рака предстательной железы [11–14]

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
Целесообразно предлагать мужчинам сдать анализ крови на ПСА после информирования о возможных рисках и преимуществах такой стратегии	3	B
Хорошо информированным мужчинам с хорошим состоянием здоровья и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10–15 лет можно предлагать индивидуальную стратегию раннего выявления РПЖ, адаптированную по степени риска	3	B
Ранняя диагностика РПЖ, основанная на определении ПСА, показана мужчинам с повышенным риском РПЖ: в возрасте >50 лет; в возрасте >45 лет при отягощенном семейном анамнезе; афроамериканцам в возрасте >45 лет; при уровне ПСА >1 нг/мл в возрасте 40 лет; при уровне ПСА >2 нг/мл в возрасте 60 лет	2b	A

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
<p>Можно предлагать разную частоту обследований в зависимости от риска (исходного уровня ПСА) с определением ПСА каждые 2 года:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>при уровне ПСА &gt;1 нг/мл в возрасте 40 лет;</li> <li>при уровне ПСА &gt;2 нг/мл в возрасте 60 лет.</li> </ul> <p>У остальных мужчин можно отложить повторный (2-й) анализ на 8 лет</p>	3	C
<p>Возраст, при котором следует прекратить раннее выявление РПЖ, зависит от ожидаемой продолжительности жизни и общего состояния; мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни &lt;15 лет раннее выявление не принесет пользы</p>	3	A

# Морфологическое исследование в диагностике рака предстательной железы

Основной метод диагностики РПЖ – гистоморфологическая диагностика биопсии ПЖ, включающая оценку архитектурных, цитологических и некоторых сопутствующих признаков. Среди наиболее распространенных морфологических признаков аденокарциномы ПЖ выделяют: нарушение архитектоники желез, крупные гиперхромные ядра, хорошо видимые ядрышки, фигуры митоза и апоптотические тельца, амфифильную цитоплазму, голубой муцин, наличие розового аморфного секрета и кристаллоидов, отсутствие базального слоя клеток. Оценка степени дифференцировки аденокарциномы ПЖ по системе градации Глисона была предложена в 1966 г. и основывается на разнице в архитектонике железистых структур опухоли. С того момента, как данная классификация ацинарной аденокарциномы ПЖ была внедрена в практику, и до настоящего времени она претерпела ряд изменений, направленных на создание более однородных групповых признаков и улучшение ее воспроизводимости среди врачей-патологоанатомов. В настоящее время выделяют 5 степеней градации, имеющих следующие характерологические особенности [15]:

- грейд 1 представляет собой ограниченный узел, состоящий из плотно расположенных, одинаковых по форме (от круглых до овальных), хорошо сформированных желез с отсутствием или минимальной инфильтрацией ими окружающей стромы ПЖ. Использование этих строгих критериев достаточно редко и спорно в современной практике, требует выполнения иммуногистохимического типирования и достаточно часто описывается как атипичная аденоматозная гиперплазия. В настоящее время грейд 1 не используется в диагностике РПЖ;
- грейд 2 – узел с минимальной периферической инфильтрацией стромы, состоящий из мелких, одинаковой формы, менее тесно расположенных желез. Встречается так же редко и, как правило, обнаруживается в переходной зоне ПЖ. Обычно грейд 2 связан с более высоким грейдом и может быть рассмотрен как вторичный паттерн в образцах, полученных после ТУР ПЖ. В настоящее время грейд 2 не рекомендован для использования при биопсии ПЖ, так как в биопсийном материале данная архитектоника не может быть оценена в полном объеме и имеет низкую воспроизводимость среди патологов, а также

- низкую корреляцию с последующей оценкой образцов радикальной простатэктомии (РПЭ). Однако Международное общество уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) делает оговорку, что данный балл при оценке биопсийного материала может быть правомочен только в том случае, если диагноз будет поставлен группой опытных патологоанатомов, специализирующихся в области уропатологии;
- грейд 3 – наиболее распространенный вариант. Представлен преимущественно более мелкими и хорошо сформированными, ограниченными стромой железами, которые проникают между доброкачественными протоками и ацинусами. Железы, как правило, меньше, чем в грейдах 1 и 2. Включение мелких крибриформных структур в паттерн 3 длительное время было довольно спорным, так как большинство экспертов включали все крибриформные структуры в грейд 4. В 2012 г. данное решение о переносе всех крибриформных структур в грейд 4 было принято и утверждено к применению международным сообществом патологов;
  - грейд 4 наиболее широко представлен сливающимися, плохо сформированными железами, крибриформными и гломерулоидными железами. Тангенциальный срез желез паттерна 3 может имитировать железы паттерна 4. При оценке образцов ПЖ важно помнить, что это обычно служит основной причиной завышения балла при оценке биопсийного материала. Наиболее распространены в грейде 4 решетчатые железистые структуры правильной и неправильной формы. Кроме того, встречаются так называемые гипернефроматоидные железы, представленные солидными пластинами желез, состоящих из клеток с оптически светлой цитоплазмой;
  - грейд 5 характеризуется отсутствием железистой дифференцировки. Может быть представлен в виде солидных структур, шнуров клеток или единичных, в том числе перстневидных, опухолевых клеток. Также включает солидные решетчатые или папиллярные структуры с центральным комедонекрозом.

Чтобы оценить степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона, в биопсии ПЖ суммируют наиболее распространенный и наиболее высокий балл; если наименее высокий балл встречается менее чем в 5 % ткани, его не указывают в гистологическом заключении, но обязательно указывают более высокой балл, даже если он занимает менее 5 % исследованного материала.

Сумма баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить скорость прогрессирования заболевания, метастазирования и прогнозировать выживаемость. Следует отметить, что для объективной оценки биопсийного материала и прогнозирования течения заболевания необходимо брать 10–12 биоптатов длиной не менее 1 см, погружать каждый биоптат в свой контейнер с указанием его локализации.

С 2016 г. в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наряду с традиционной оценкой по системе градации Глисона предложено использовать градирующие группы от I до V [15, 16]. Данные градирующие группы выставляются на основании суммы баллов по системе градации Глисона:

- не более 6 – группа I из V;
- $3 + 4 = 7$  – группа II из V;
- $4 + 3 = 7$  – группа III из V;
- $8 (4 + 4/3 + 5/5 + 3)$  – группа IV из V;
- $9-10 (4 + 5/5 + 4/5 + 5)$  – группа V из V.

В заключении патоморфологического исследования материала биопсии ПЖ должны быть отражены следующие аспекты: количество биоптатов, длина биопсийного столбика, гистологический тип опухоли ПЖ, сумма баллов по системе градации Глисона, градирующая группа (ВОЗ, 2016), протяженность опухоли в биоптате и общее количество опухоли в биопсии ( % или см), количество положительных биоптатов, процент балла 4 в биопсии при сумме баллов  $\geq 7$ , наличие или отсутствие экстрапростатической инвазии, периневральной инвазии, лимфоваскулярной инвазии, инвазии в семенные пузырьки, наличие атипичской аденоматозной гиперплазии (аденоза), простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени, наличие воспалительной инфильтрации (острое или хроническое воспаление) и, возможно, другая информация, которую патолог хочет сообщить клиницисту. При подозрении на РПЖ в случае, когда определяется фокус желез, подозрительный в отношении аденокарциномы ПЖ, в объеме, недостаточном для постановки диагноза, необходимо указать на наличие такого фокуса с обозначенной формулировкой.

# Методы визуализации в диагностике рака предстательной железы

Уровень ПСА, данные ПРИ и биопсии (трансректальным или трансперинеальным доступами), а в ряде случаев – КТ, остеосцинтиграфия и мультипараметрическая МРТ позволяют стадировать РПЖ и определить тактику лечения. Данные трехмерного ТРУЗИ и ТРУЗИ в режиме цветного доплеровского картирования не всегда позволяют дифференцировать опухоли стадии Т2 и Т3 с достаточной точностью, чтобы можно было рекомендовать их для рутинного стадирования [16]. С учетом низкой чувствительности в выявлении микроскопической инвазии МРТ не рекомендуется для локального стадирования пациентов с РПЖ низкого риска, но ее можно применять для планирования и селекции пациентов для альтернативного лечения [17]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с  $^{11}\text{C}$  холином или  $^{18}\text{F}$  холином обладает хорошей специфичностью в выявлении метастазов в лимфатические узлы (ЛУ), но низкой/умеренной чувствительностью, что накладывает для данного метода ограничение в первичном определении стадии N. Позитронно-эмиссионная томография с меченым  $^{68}\text{Ga}$  простатспецифическим мембранным антигеном является перспективным методом диагностики поражения ЛУ [18]. Остеосцинтиграфию следует проводить у пациентов с ПСА  $>20$  нг/мл, наличием опухоли с суммой баллов по системе градации Глисона  $\geq 4 + 3$ , стадией  $\geq \text{T3}$ , а также с симптомами поражения костей вне зависимости от уровня ПСА, суммы баллов по системе градации Глисона или клинической стадии [19].

В табл. 2 приведены рекомендации ЕАУ по диагностике РПЖ.

**Таблица 2.** Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике рака предстательной железы [1]

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
ТУР ПЖ не рекомендуется в качестве метода диагностики РПЖ	2a	A
Степень злокачественности РПЖ необходимо определять согласно модифицированной системе градации Глисона	2a	A

<b>Рекомендация</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Степень</b>
Показания к биопсии определяют в том числе по уровню ПСА и данным ПРИ	2b	A
У мужчин с отсутствием симптомов и изменений ПЖ, подозрительных на рак, при проведении ПРИ и уровне ПСА от 2 до 10 нг/мл следует использовать дополнительные варианты диагностики (калькулятор риска <a href="https://pca-risk-calculator.ru">https://pca-risk-calculator.ru</a> или дополнительные результаты анализов крови и мочи) либо методы визуализации	3	A
Включение переходной зоны в первичную биопсию ПЖ нецелесообразно из-за низких показателей выявления РПЖ	2b	B
Для первичной диагностики выполнить тонкоигольную систематическую трансректальную или промежностную биопсию из 10–12 точек под ультразвуковым наведением	2a	B
Перед биопсией ПЖ необходимо проводить антибактериальную профилактику	1b	A
При биопсии ПЖ использовать местную анестезию путем инъекций	1a	A
Биоптаты необходимо направлять в лабораторию в отдельных маркированных контейнерах	3	A

# Лечение пациентов с раком предстательной железы

Тактику лечения РПЖ следует обсуждать вместе с пациентом, взвешивая преимущества и недостатки каждого из существующих методов лечения (приложение 2).

В соответствии со ст. 22 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» каждый имеет право получить в доступной для него форме имеющуюся в медицинской организации информацию о состоянии своего здоровья, в том числе сведения о результатах медицинского обследования, наличии заболевания, об установленном диагнозе и о прогнозе развития заболевания, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных видах медицинского вмешательства, его последствиях и результатах оказания медицинской помощи.

Информация о методах и способах лечения предоставляется пациенту лично лечащим врачом или другими медицинскими работниками, принимающими непосредственное участие в медицинском обследовании и лечении. Предварительное предоставление пациенту такой информации обеспечивает возможность выбора в случае наличия альтернативных вариантов лечения конкретного заболевания.

С целью уменьшения вероятности избыточного лечения в группе пациентов с РПЖ, подходящих для консервативного лечения, были предложены активное наблюдение и выжидательная тактика.

**Активное наблюдение** – вариант ведения пациентов с наименьшим риском прогрессирования РПЖ (ожидаемая продолжительность жизни >10 лет, стадия cT1–2, уровень ПСА ≤10 нг/мл, сумма баллов по системе градации Глисона ≤6; 2 и менее положительных столбиков, минимальное поражение опухолью (≤50 % опухоли в биоптате). Протокол активного наблюдения подразумевает определение уровня ПСА, проведение ПРИ и повторной биопсии, перед которой необходимо выполнять мультипараметрической МРТ.

**Выжидательная тактика** подразумевает консервативное лечение РПЖ до развития местного или системного прогрессирования с появлением клинических симптомов, после чего назначается паллиативное лечение для поддержания качества жизни [20, 21].

## Радикальная простатэктомия

Радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения пациентов с локализованным РПЖ и обладает значительными преимуществами по сравнению с выжидательной тактикой и активным наблюдением у мужчин с заболеванием низкого и промежуточного риска. Выполнение РПЭ подразумевает полное удаление опухоли с сохранением механизма удержания мочи и, если это возможно, эректильной функции [22, 23]. В настоящее время РПЭ может быть выполнена открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом. Робот-ассистированная РПЭ связана с более низкой частотой периоперационных осложнений и положительного хирургического края, чем лапароскопическая. Расширенная тазовая лимфодиссекция (ТЛД) должна выполняться при РПЖ высокого риска, а также при РПЖ промежуточного риска при риске поражения ЛУ  $\geq 5$  %; при РПЖ низкого риска ТЛД не показана.

Пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания опухоли показана нервосберегающая РПЭ.

В рамках мультимодального лечения РПЭ можно проводить у пациентов с локализованным РПЖ высокого риска и ожидаемой продолжительностью жизни  $>10$  лет. В отдельных случаях РПЭ можно проводить при местнораспространенном РПЖ (cT3a) и ожидаемой продолжительности жизни  $>10$  лет. Тщательно отобранным пациентам с местнораспространенным РПЖ (cT3b–T4N0 или любой стадией TN1) РПЭ может быть предложена также в рамках мультимодального лечения.

Частота обнаружения РПЖ значительно выше у мужчин в возрасте  $> 60$  лет, которые чаще имеют интеркуррентные заболевания, осложняющие течение основного заболевания и повышающие риск серьезных осложнений при проведении радикальных методов лечения. Таким пациентам, а также пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни  $<10$  лет или отказывающимся от оперативного лечения из-за возможных осложнений, предложен ряд альтернативных методов лечения – криотерапия и HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). В Клинических рекомендациях EAU 2018 г. криотерапия и HIFU-терапия отнесены к экспериментальным методикам, однако по этому поводу внутри комитета Guidelines продолжается научный спор. Во многих западных странах и в Российской Федерации эти методы внедрены в повседневную клиническую практику.

Отдаленные сравнительные данные, свидетельствующие об эквивалентных онкологических результатах криотерапии и HIFU по сравнению с РПЭ и дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), в литературе в настоящее время отсутствуют. Другие методы лечения, такие как фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция и электропорация, на сегодняшний день находятся в ранней фазе оценки. Относительно новым подходом является фокальная аблативная терапия, при которой проводится прицель-

ная абляция в органосохраняющем режиме. Вместе с тем проведение фокальной терапии в качестве альтернативного лечения локализованного РПЖ также допустимо лишь в рамках клинических исследований [24, 25].

Лечение специальными, комбинированные методами пациентам с РПЖ проводят онкологи в специализированных онкологических учреждениях.

## Радикальная лучевая терапия

Независимо от используемой методики (с модуляцией по интенсивности в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) с визуальным контролем или без нее) выбор лечения после соответствующей оценки распространения опухоли должен быть основан на междисциплинарном подходе с учетом:

- классификации TNM (Tumor, Nodus, Metastasis);
- суммы баллов по системе градации Глисона, определенной при биопсии из достаточного количества точек (не меньше 10);
- исходного уровня ПСА;
- возраста пациента;
- сопутствующих заболеваний пациента;
- ожидаемой продолжительности и качества жизни;
- количества баллов по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах) и данных урофлоуметрии (максимальная скорость мочеиспускания  $Q_{\max} \geq 15$  мл/с) при планировании брахитерапии;
- классификации прогностических факторов.

У пациентов с местнораспространенным РПЖ комбинация ЛТ и гормональной терапии (ГТ, аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона – ЛГРГ) остается одним из стандартных подходов к лечению. Пациентам с неметастатическим РПЖ следует предлагать ЛТ вне зависимости от группы риска, при этом при РПЖ низкого риска суммарная доза должна составлять не менее 74–78 Гр. Пациентам с РПЖ низкого риска и отдельным больным с РПЖ промежуточного риска, которым не проводилась ТУР ПЖ с низким показателем шкалы IPSS и объем железы  $< 50$  см<sup>3</sup>, можно предлагать низкодозную брахитерапию. При РПЖ промежуточного риска общая доза облучения должна составлять 76–78 Гр в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 мес). При локализованном РПЖ высокого риска и местнораспространенном РПЖ стадии cN0 можно предлагать ЛТ с дозой облучения 76–78 Гр или комбинацию ДЛТ с буст-дозой брахитерапии (высокодозной или низкодозной). Лучевая терапия проводится в комбинации с длительной ГТ (2–3 года). При РПЖ стадии cN+ можно предлагать ДЛТ области таза в комбинации с ранней длительной

ГТ. При РПЖ стадии pT3N0M0 и неопределяемом уровне ПСА после РПЭ необходимо обсуждать адьювантную ДЛТ, поскольку она как минимум улучшает выживаемость без биохимического рецидива. Пациенты с РПЖ стадии pT3N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ должны быть информированы о возможности спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ [26, 27]

## Гормональная терапия

Гормональная терапия приводит к подавлению секреции андрогенов яичками или ингибированию действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов, используя конкурентные ингибиторы, известные как антиандрогены. Кроме того, эти два метода андрогенной депривации можно комбинировать для достижения так называемой максимальной андрогенной блокады. При этом хирургическая кастрация (билатеральная орхидэктомия) до сих пор считается «золотым стандартом» ГТ [28, 29]. К препаратам, направленным на снижение уровня тестостерона, относят эстрогены, аналоги и антагонисты ЛГРГ, антиандрогены, а также ряд новых гормональных препаратов, применяемых при кастрационно-рефрактерном РПЖ (КРРПЖ) (абиратерона ацетат и энзалутамид).

Пациентам с симптоматическим РПЖ в стадии M1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника, внескелетных метастазов), причем у таких больных в начале лечения предпочтительнее назначение антагониста ЛГРГ (дегареликса). Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ для увеличения периода до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессией РПЖ. Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии M1 показана ГТ в комбинации с доцетакселом при условии отсутствия противопоказаний к химиотерапии. Хорошо информированным пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 можно предлагать позднюю ГТ, поскольку она снижает побочные эффекты, связанные с лечением, при условии возможности тщательного мониторингования.

При РПЖ стадии M1 следует соблюдать схемы, использованные в клинических исследованиях по времени интермиттирующей ГТ. Терапию гормонами прекращают при достижении уровня ПСА <4 нг/мл через 6–7 мес, а возобновляют при увеличении уровня ПСА >10–20 нг/мл (или до исходного уровня, если он был <20 нг/мл). При РПЖ стадии M1 также может быть рекомендована комбинированная терапия аналогами ЛГРГ и нестероидными антиандрогенами.

## Лечение рака предстательной железы у пациентов пожилого возраста

При выборе лечения РПЖ всегда необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, сопутствующие заболевания и состояние здоровья пациентов. Кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (CISR-G) считается лучшим инструментом для оценки риска смерти, не связанной с РПЖ. Для оценки состояния пожилых пациентов также могут быть использованы скрининговый метод G8 (Geriatric 8), шкалы Карновского и ECOG<sup>6</sup>.

На основании обследования пожилых пациентов можно классифицировать в одну из 4 групп [30]:

- 1) пациенты «в удовлетворительном состоянии» или «здоровые» должны получать стандартное лечение;
- 2) «уязвимые» пациенты (с обратимыми нарушениями) могут получать стандартное лечение после компенсации гериатрических проблем посредством специализированного вмешательства;
- 3) «слабые» пациенты (необратимые нарушения) должны получать адаптированное лечение;
- 4) «очень слабые» или «терминально больные» пациенты должны получать только симптоматическое паллиативное лечение.

Малоинвазивное лечение показано только отдельным пожилым пациентам в «удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» с локализованным РПЖ промежуточного риска. У пациентов с распространенным РПЖ (местнораспространенным/метастатическим) и высоким риском переломов рекомендуется оценивать минеральную плотность костей и проводить профилактику остеопоротических переломов. У пожилых пациентов «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимых» можно успешно применять новые препараты для химиотерапии и ГТ.

## Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения

У 27–53 % всех пациентов, которым проводили ЛТ и РПЭ, развивается биохимический рецидив, а 16–35 % пациентам необходима терапия 2-й линии. Как и в случае с первичным лечением, рекомендации по лечению этой группы больных необходимо

---

<sup>6</sup>Eastern Cooperative Oncology Group; методика предназначена для определения общего статуса онкологического больного в баллах.

давать после консультирования онкоконсилиумом. После РПЭ рецидив рака устанавливается при 2 последовательных повышении уровня ПСА >0,2 нг/мл [31]. После ЛТ с краткосрочной ГТ или без нее критерием биохимического рецидива считается повышение уровня ПСА  $\geq 2$  нг/мл выше надира независимо от его уровня [32].

Важна оценка наличия метастазов. С этой целью применяют остеосцинтиграфию, КТ органов брюшной полости и малого таза, ПЭТ/КТ с холином или с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA.

В табл. 3 приведены рекомендации ЕАУ по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом.

**Таблица 3.** Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы [1]

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
<b>Биохимический рецидив после РПЭ:</b> уровень ПСА <1 нг/мл: использование методов визуализации не рекомендуется; уровень ПСА $\geq 1$ нг/мл: рекомендуется ПЭТ/КТ с холином или PSMA; остеосцинтиграфия и/или КТ органов брюшной полости и малого таза показаны только пациентам с уровнем ПСА >10 нг/мл или неблагоприятной кинетикой ПСА (время удвоения ПСА <6 мес, скорость прироста ПСА >0,5 нг/мл/мес)	3	A
	2b	A
	3	A
<b>Биохимический рецидив после ЛТ:</b> мультипараметрическая МРТ малого таза показана только в случае, если планируется местная спасительная терапия. Метод необходим для определения локализации патологических участков и наведения при биопсии; ПЭТ/КТ с холином рекомендуется выполнять для исключения метастазов в ЛУ или отдаленных метастазов у пациентов, которым может быть выполнено спасительное радикальное лечение; остеосцинтиграфия и/или КТ органов брюшной полости и малого таза показаны только пациентам с уровнем ПСА >10 нг/мл или плохой кинетикой ПСА (время удвоения ПСА <6 мес, скорость нарастания ПСА >0,5 нг/мл/мес)	3	B
	2b	B
	3	A

Время и вид лечения при биохимическом рецидиве после РПЭ или ЛТ до сих пор точно не определены.

Методы **сальважного лечения после РПЭ** включают:

- ДЛТ как минимум ложа ПЖ;
- ГТ, максимальную андрогенную блокаду;
- интермиттирующую ГТ;
- выжидательную тактику.

**Сальважное лечение после ЛТ** может включать:

- сальважную РПЭ;
- криоабляцию и HIFU-терапию;
- брахитерапию;
- ГТ;
- наблюдение (выжидательную тактику).

Пациентам с рецидивом в ЛУ после местного лечения РПЖ можно предлагать спасительную ТЛД, но она остается экспериментальным методом и в большинстве случаев после нее развивается биохимический рецидив.

В табл. 4 представлены рекомендации ЕАУ по терапии РПЖ 2-й линии после радикального лечения.

**Таблица 4.** Визуализация и терапия 2-й линии после радикального лечения рака предстательной железы [1]

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
<b>Местная спасительная терапия</b>		
<p><b>Биохимический рецидив после РПЭ:</b> пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, и относительно благоприятными прогностическими факторами (стадия рТ3а и ниже, время до биохимического рецидива &gt;3 лет, время удвоения ПСА &gt;12 мес, сумма баллов по системе градации Глисона не более 7) можно предлагать наблюдение с возможной отсроченной спасительной ЛТ;</p> <p>пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, необходимо проводить спасительную ЛТ. Общая доза должна быть не менее 66 Гр, ЛТ следует проводить до достижения уровня ПСА &lt;0,5 нг/мл</p>	3	В
	2	А

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
<b>Биохимический рецидив после ЛТ:</b> спасительную РПЭ необходимо предлагать тщательно отобраннным пациентам с локализованным РПЖ при первичном лечении и гистологически подтвержденным рецидивом без признаков отдаленных метастазов. Из-за более высокой частоты осложнений, связанных с лечением, спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах; пациентам без признаков отдаленных метастазов с гистологически подтвержденным местным рецидивом можно предлагать/обсуждать HIFU-терапию, криоабляцию и спасительную брахитерапию. Необходимо информировать больных об экспериментальном характере такого подхода	3	B
	3	B
<b>Системная спасительная терапия</b>		
Не рекомендуется проводить ГТ бессимптомным пациентам с биохимическим рецидивом на рутинной основе	3	A
ГТ не рекомендуется пациентам с временем удвоения ПСА >12 мес	3	B
Если проводится спасительная ГТ (после первичной ЛТ), при наличии ответа рекомендуется использовать интермиттирующую ГТ	1b	A

# Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Критерии: кастрационный уровень тестостерона в крови ( $<50$  нг/дл, или  $<1,7$  нмоль/л) в сочетании:

- с биохимическим прогрессированием (3 последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее 1 нед, в результате чего уровень ПСА увеличился в двух измерениях на 50 % выше надира при уровне ПСА  $>2$  нг/мл);
- радиологическим прогрессированием (появление 2 и более костных метастазов на остеосцинтиграфии или увеличение очагов в мягких тканях по критериям RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) [33]).

Роль одного симптоматического прогрессирования остается противоречивой и требует дополнительного изучения. Его недостаточно для диагностики КРРПЖ.

Пациентам с КРРПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для 1-й линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний и распространенности РПЖ. Пациентам могут быть назначены абиратерон, доцетаксел, радий-223, сипулеуцел-Т энзалутамид. Во 2-й линии может также использоваться кабазитаксел. Вне зависимости от проведения лечения у всех пациентов с метастатическим КРРПЖ в конечном счете развивается прогрессирование. В лечении зачастую требуется многопрофильный подход с участием медицинских онкологов, лучевых онкологов, урологов, медсестер, психологов и социальных работников [34]. При выборе дополнительного системного лечения следует учитывать основные вопросы паллиативной помощи, включая купирование боли, запоров, анорексии, тошноты, усталости и депрессии, которые часто встречаются у больных данной группы.

С целью профилактики скелетных осложнений с успехом применяют бисфосфонаты и ингибиторы лиганда RANK (денозумаб). Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов, особенно аминокислотных бисфосфонатов (например, некрозе нижней челюсти). Перед началом терапии бисфосфонатами пациентам необходимо пройти обследование у стоматолога. Риск некроза нижней челюсти повышается при наличии в анамнезе травмы, операций на зубах или инфекции [35].

В табл. 5 приведены рекомендации ЕАУ по паллиативному лечению КРРПЖ (в дополнение к уже проводимому лечению).

**Таблица 5.** Паллиативное лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы [1]

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень
Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений можно назначать препараты, укрепляющие костную ткань	1a	B
При использовании деносумаба или золедроновой кислоты необходимо назначать дополнительный прием кальция и витамина D	1b	A
При лечении болезненных костных метастазов необходимо проводить паллиативную терапию на раннем этапе лечения, например радионуклидное облучение, ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	1a	B
При сдавлении спинного мозга следует срочно назначить высокие дозы кортикостероидов и оценить возможность проведения операции на позвоночнике с последующей ЛТ. Если хирургическое лечение невозможно, показана ЛТ в режиме монотерапии	1a	A

# Заключение

Улучшение ранней диагностики заболеваний ПЖ привело к увеличению процента выявления ранних форм РПЖ T1–T2. Ранняя диагностика РПЖ дает возможность выполнить пациенту радикальное лечение: РПЭ, ДПТ, брахитерапию. Радикальная простатэктомия является «золотым стандартом», поскольку позволяет добиться длительной безрецидивной выживаемости, в отличие от ЛТ.

В настоящее время в Российской Федерации актуальными проблемами при РПЖ являются разработка последовательности, объемов обследования, определение критериев лечения и наблюдения пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях с учетом принципов преемственности и взаимодействия между урологами и онкологами, а также различными лечебно-профилактическими учреждениями на всех этапах оказания медицинской помощи.

# Список литературы

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2017–2018 гг. [Электронный ресурс]. URL: [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org).
2. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»: приказ МЗ РФ от 12.11.2012 № 907н.
3. О дальнейшем совершенствовании организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «Онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы: приказ ДЗМ от 18.12.2015 № 1087.
4. Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. и др. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология 2016;6:164–6.
5. Говоров А.В., Васильев А.О., Ширяев А.А. и др. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы. Урология 2017;6:101–6.
6. Okotie O.T., Roehl K.A., Han M. et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology 2007;70:1117–20. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.019. PMID: 18158030.
7. Gosselaar C. Roobol M.J., Roemeling S., Schröder F.H. 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;54:581–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.104. PMID: 18423977.
8. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. J Urol. 2014;192:1081–7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.013. PMID: 24747657.
9. Об организации проведения биопсий предстательной железы в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы: приказ ДЗМ от 25.12.2015 № 1122.
10. О проведении пилотного проекта по организации стационаров кратковременного пребывания: приказ ДЗМ и МГФОМС от 28.04.2016 № 373/134.
11. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012;380(9855):1778–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61611-0. PMID: 23117178.
12. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006;24:2137–50. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308. PMID: 16682732.

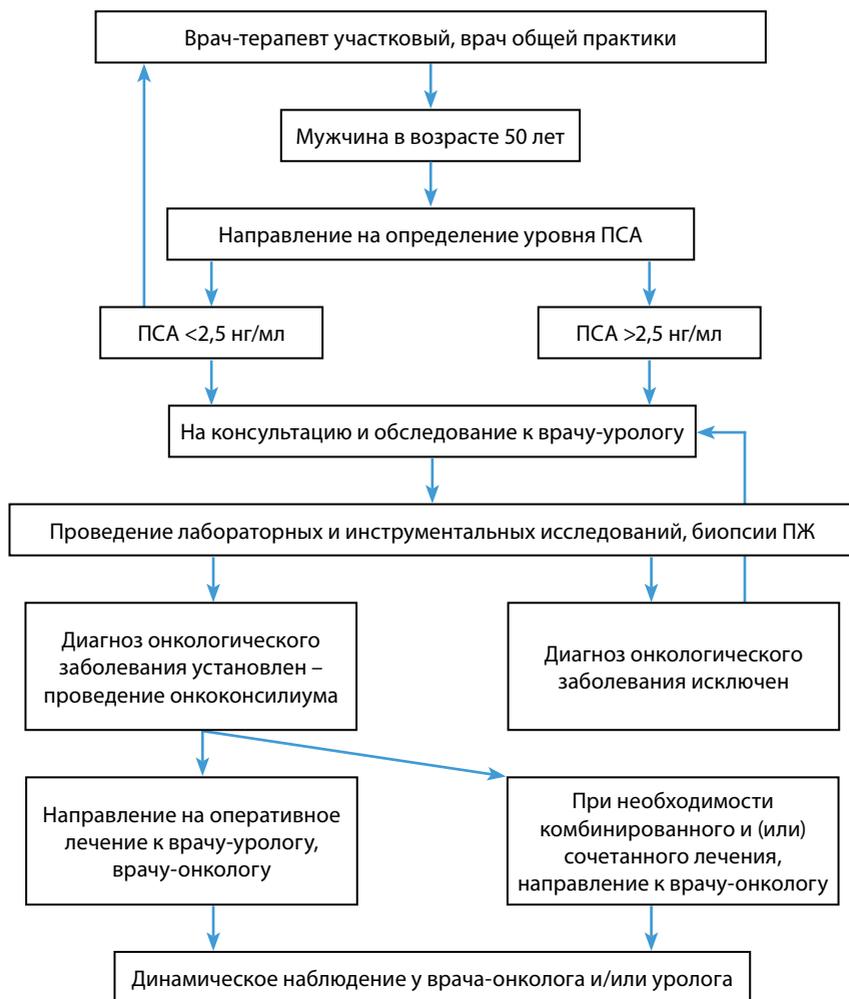
13. Vickers A.J., Ulmert D., Sjoberg D.D. et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013;346: f2023. DOI: 10.1136/bmj.f2023. PMID: 23596126.
14. Carlsson S. Assel M., Sjoberg D. et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348: g2296. DOI: 10.1136/bmj.g2296. PMID: 24682399.
15. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. International agency for research on cancer. Lion, 2016.
16. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. 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;40:244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
17. Mitterberger M., Pinggera G.M., Pallwein L. et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007;100:47–50. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06845.x. PMID: 17433033.
18. Wang L., Mullerad M., Chen H.N. et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004;232:133–9. DOI: 10.1148/radiol.2321031086. PMID: 15166321.
19. Perera M., Papa N., Christidis D. et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(6):926–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021. PMID: 27363387.
20. Abuzallouf S., Dayes I., Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122–7. PMID: 15126770.
21. Albertsen P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232–7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000157. PMID: 25692723.
22. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220. PMID: 27626136.
23. Bianco F.J., Jr., Scardino P.T., Eastham J.A. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“Trifecta”). *Urology* 2005; 66:83–94. DOI: 10.1016/j.urology.2005.06.116. PMID: 16194712.
24. Fahmy W.E., Bissada N.K. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl* 2003;49: 397–407. PMID: 12893518.

25. Ramsay C.R., Adewuyi T.E., Gray J. et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1–490. DOI: 10.3310/hta19490. PMID: 26140518.
26. Heemsbergen W.D., 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. *Radiother Oncol* 2014;110:104–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.09.026. PMID: 24246414.
27. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Langley R.E. et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol* 2007;83:31–41. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.02.014. PMID: 17391791.
28. Pagliarulo V., Bracarda S., Eisenberger M.A. et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:11–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.026. PMID: 21871711.
29. Morote J., Planas J., Salvador C. et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009;103:332–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08062.x. PMID: 19007366.
30. Groome P.A., Rohland S.L., Siemens D.R. et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer* 2011;117:3943–52. DOI: 10.1002/cncr.25984. PMID: 21858801.
31. Toussi A., Stewart-Merrill S.B., Boorjian S.A. et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol* 2016;195:1754–9. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.075. PMID: 26721226.
32. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029. PMID: 16798415.
33. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
34. Esper, P. S., Pienta K.J. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15:56–64. PMID: 9050140.
35. Aapro M., Abrahamsson P.A., Body J.J. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420–32. DOI: 10.1093/annonc/mdm442. PMID: 17906299.

# Приложения

## Приложение 1

### Маршрутизация пациентов при подозрении на рак предстательной железы и (или) его выявлении



## Приложение 2

### Общие рекомендации по первичному лечению рака предстательной железы

Рекомендация		Степень
<b>РПЖ низкого риска</b>		
Тактика активного наблюдения	Показана пациентам с наименьшим риском прогрессирования РПЖ: ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет, сT1/2, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона на биопсии ≤ 6 баллов, ≤ 2 положительных биоптатов, минимальное количество положительных столбиков (≤ 50 %)	A
	Наблюдение основано на ПРИ, уровне ПСА и результате повторной биопсии	A
	Пациенты должны знать о возможной необходимости проведения дальнейшего лечения	A
РПЭ	Пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет показаны РПЭ и ЛТ	A
	ТЛД при РПЖ низкого риска не показана	A
ЛТ	При РПЖ низкого риска общая доза облучения должна составлять 74–78 Гр	A
	Низкодозную брахитерапию следует предлагать пациентам с РПЖ низкого риска, хорошим показателем по шкале IPSS и объемом ПЖ < 50 см <sup>3</sup> , которым не проводилась ТУР ПЖ	A
Криотерапия, HIFU-терапия	Криотерапию и HIFU-терапию можно проводить только в рамках клинических исследований. Пациентов следует информировать об отсутствии сравнительных данных по отдаленной эффективности со стандартными вариантами лечения	A
Фокальная терапия	Не рекомендуется предлагать фокальную терапию в качестве альтернативного метода лечения вне рамок клинических исследований	A

Рекомендация		Степень
ГТ	Не показана	A
Выжидательная тактика	Показана пациентам с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, у которых имеются противопоказания к местному радикальному лечению	A

### РПЖ промежуточного риска

Тактика активного наблюдения	Не показана	A
РПЭ	Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	A
	Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания	B
	При РПЖ промежуточного риска, экстракапсулярном прорастании следует использовать мультипараметрическую МРТ для отбора пациентов на нервосберегающую РПЭ	B
	ТЛД показана, если рассчитанный риск поражения ЛУ превышает 5 %	A
	Не следует проводить ограниченную ТЛД	A
	Необходимо обсуждать с пациентами с РПЖ стадии рТЗНОМО и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ проведение ЛТ, поскольку она как минимум улучшает выживаемость, свободную от биохимического рецидива	A
	Следует информировать пациентов с РПЖ стадии рТЗНОМО и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности проведения спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адъювантной ЛТ	A
	При РПЖ стадии рN0 не показана адъювантная ГТ	A
ЛТ	При РПЖ промежуточного риска доза облучения должна составлять 76–78 Гр в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 мес)	A
	Низкодозную брахитерапию можно проводить отдельным пациентам с РПЖ промежуточного риска, которым не выполняли ТУР ПЖ, с хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ <50 см <sup>3</sup>	A

Рекомендация		Степень
ГТ в виде монотерапии	Не показана бессимптомным пациентам	A
Выжидательная тактика	ВТ показана пациентам с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, у которых имеются противопоказания к местному радикальному лечению	A

### РПЖ высокого риска

Выжидательная тактика	Локализованный РПЖ высокого риска: ВТ показана пациентам с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, у которых имеются противопоказания к местному радикальному лечению	A
	Местнораспространенный РПЖ высокого риска: при РПЖ стадии M0 пациентам, которые отказываются от местного лечения или которым нельзя его провести, показана ВТ с проведением ГТ в режиме монотерапии при отсутствии симптомов, времени удвоения ПСА >12 мес и уровне ПСА <50 нг/мл, кроме больных с низкодифференцированным РПЖ	A
Тактика активного наблюдения	Не показана	A
РПЭ	Неоадьювантная ГТ не показана	A
	РПЭ показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет в рамках мультимодального лечения	A
	Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания	A
	При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛД	A
	Локализованный РПЖ высокого риска: РПЭ показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет в рамках мультимодального лечения	A

Рекомендация	Степень	
РПЭ	При РПЖ высокого риска, экстракапсулярном прорастании следует использовать мультипараметрическую МРТ для отбора пациентов на нервосберегающую РПЭ	B
	Местнораспространенный РПЖ высокого риска: РПЭ показана тщательно отобранными пациентам с местнораспространенным РПЖ (cT3b–T4N0 или любая TN1) в рамках мультимодального лечения	C
	Необходимо обсуждать с пациентами с РПЖ стадии pT3N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ проведение ЛТ, поскольку она как минимум улучшает выживаемость, свободную от биохимического рецидива	A
	Следует информировать пациентов с РПЖ стадии pT3N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности проведения спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ	A
ЛТ	Следует информировать пациентов с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности проведения спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ	A
ЛТ	При локализованном РПЖ высокого риска и местнораспространенном РПЖ доза облучения должна составлять 76–78 Гр. Также можно назначать комбинацию наружной ЛТ и брахитерапии в режиме буст-дозы (высокодозную или низкодозную). Лучевую терапию необходимо проводить в комбинации с длительной ГТ (2–3 года)	A
	Пациентам с местнораспространенным РПЖ показана ЛТ в комбинации с длительной ГТ (рекомендуется 2–3 года)	A
ГТ в виде монотерапии	Пациентам, которые отказываются от местного лечения или которым нельзя его провести, показана ВТ с проведением ГТ в режиме монотерапии бессимптомным пациентам с временем удвоения ПСА <12 мес, уровнем ПСА <50 нг/мл и низкодифференцированным РПЖ	A

Рекомендация		Степень
ГТ в виде монотерапии	Не показана пациентам с временем удвоения ПСА >12 мес	A
<b>Стадия N1</b>		
cN1	Пациентам с РПЖ стадии cN+ показано облучение тазовых ЛУ в комбинации с ранней длительной ГТ	B
pN1 после расширенной ТЛД	При поражении ЛУ (pN+) показана адъювантная ГТ	B
	Показана адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ	A
	ВТ можно предлагать пациентам с $\leq 2$ ЛУ с микроскопическим поражением после расширенной ТЛД, уровнем ПСА $<0,1$ нг/мл и отсутствием экстранодального прорастания	B
<b>Метастатический РПЖ</b>		
Тактика активного наблюдения	Не показана	A
РПЭ	Не должна применяться вне рамок клинических исследований	A
ЛТ зоны ПЖ	Не должна применяться вне рамок клинических исследований	A
ГТ	Показана хирургическая или медикаментозная кастрация (аналоги или антагонисты ЛГРГ). Всем пациентам, у которых РПЖ впервые выявлен на стадии M1 и которые подходят для химиотерапии, показана кастрация в комбинации с химиотерапией (доцетаксел) при отсутствии противопоказаний	A
		A
	Рекомендуется предлагать кастрацию в виде монотерапии или в комбинации с антиандрогенами пациентам, которые не подходят для химиотерапии или отказываются от нее	A
	Не рекомендуется предлагать кастрацию абиратерона ацетатом или энзалутамидом вне рамок клинических исследований	A

Рекомендация	Степень	
ГТ	Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии М1 показана ранняя кастрация для облегчения симптомов и снижения риска потенциально летальных последствий распространенного заболевания (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции уретры, метастазов в другие локализации помимо костей)	А
	При бессимптомном РПЖ стадии М1 показана ранняя кастрация для увеличения времени до прогрессирования в симптоматическую стадию и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессированием	А
	При бессимптомном РПЖ стадии М1 хорошо информированным пациентам можно предлагать отсроченную кастрацию с целью снижения побочных эффектов при условии тщательного наблюдения	В
	Бессимптомным пациентам с биохимическим рецидивом не рекомендуется проводить ГТ на рутинной основе	А
	Больным РПЖ стадии М1, которые получают аналоги ЛГРГ, рекомендуется короткий курс антиандрогенов для снижения риска феномена «вспышки»	А
ГТ	Прием антиандрогенов для профилактики феномена «вспышки» рекомендуется начинать в тот же день, что и аналоги ЛГРГ, или за 7 дней до первого их введения при наличии симптомов. Длительность терапии антиандрогенами должна составлять 4 нед	А
	При РПЖ стадии М1 не показана монотерапия антиандрогенами	А
	Рекомендуется предлагать антагонисты ЛГРГ, особенно при угрозе компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкции	В
	Бессимптомным и хорошо мотивированным пациентам с РПЖ стадии М1 можно предлагать ИГТ в случае хорошего снижения уровня ПСА после индукционного периода	В

Рекомендация		Степень
ГТ	При РПЖ стадии М1 рекомендуется соблюдать схему, которую использовали в опубликованных исследованиях интермиттирующей терапии. При достижении уровня ПСА <4 нг/мл через 6–7 мес можно прекращать ГТ. Терапия возобновляется при повышении уровня ПСА >10–20 нг/мл (или до исходного уровня, если он был <20 нг/мл)	В

### Рекомендации по лечению пациентов в возрасте >70 лет

Рекомендации по оценке	Уровень доказательности	Степень
Пациентам в возрасте >70 лет с локализованным РПЖ необходимо проводить систематический скрининг состояния здоровья	1b	A
Скрининг состояния здоровья проводится с использованием шкалы G8	2a	A
Пациентам с показателем шкалы G8 ≤14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование	2a	A
На основании обследования людей >70 лет можно классифицировать в одну из 4 групп: 1) пациенты «в удовлетворительном состоянии» или «здоровые» должны получать стандартное лечение; 2) «уязвимые» пациенты (с обратимыми нарушениями) могут получать стандартное лечение после компенсации гериатрических проблем посредством специализированного вмешательства; 3) «слабые» пациенты (необратимые нарушения) должны получать адаптированное лечение; 4) «очень слабые» или «терминально больные» пациенты должны получать только симптоматическое паллиативное лечение	3	B

Рекомендации по оценке	Уровень доказательности	Степень
<b>Локализованный РПЖ</b>		
Пациентам в возрасте >70 лет «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» (после оптимизации состояния) с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет необходимо проводить стандартное лечение	2b	A
Пациентам в возрасте >70 лет с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет показано индивидуализированное лечение с учетом продолжительности жизни, симптомов и факторов риска	2b	A
«Слабым» или «очень слабым» пациентам необходимо проводить немедленную ГТ только с целью паллиации симптомов	1b	A
Малоинвазивное лечение показано только отдельным пожилым пациентам «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» с РПЖ промежуточного риска	3	B
<b>Распространенный РПЖ (местнораспространенный/метастатический)</b>		
У пациентов с высоким риском переломов рекомендуется оценивать минеральную плотность костей и проводить профилактику остеопоротических переломов	2b	A
У пациентов в возрасте >70 лет «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимых» можно успешно применять новые препараты для химиотерапии и ГТ	1b	B



Хатьков Игорь Евгеньевич, Пушкарь Дмитрий Юрьевич,  
Говоров Александр Викторович и др.

# Рак предстательной железы: взаимодействие урологов и онкологов

Учебно-методические рекомендации № 80

*Редактор-корректор:* Е.П. Врублевская

*Дизайн:* Е.В. Степанова

*Верстка:* О.В. Гончарук

*Рисунок на обложке:* М. Пушкарь

Подписано в печать ??.07.2018 г.

Формат 148 × 210 мм

Гарнитура GaramondNarrowC

Печать офсетная.

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Медиаколор»

Заказ № 18-Z-0498

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)



9 785903 018673

