Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Рак предстательной железы.

2. **Код протокола:**

3. **Код МКБ-10:**
С.61 – Злокачественное новообразование предстательной железы

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АДТ	андроген депривационная терапия
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ВИЧ	вирус иммуно-дефицита человека
ВСМП	высокоспециализированная медицинская помощь
Гр	Грэй
ГТ	гормонотерапия
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
Ед	единицы
ИМТ	индекс массы тела
КРРПЖ	кастрат-резистентный РПЖ
КТ	компьютерная томография
ЛГРГ	лютеинизирующий гормон – рилизинг гормон
ЛДГ	лактат-дегидрогеназа
ЛТ	лучевая терапия
мг	миллиграмм
мл	миллилитр
мтс	метастаз
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
п/к	подкожно

ПЖ	предстательная железа
ПРИ	пальцевое ректальное исследование
ПСА	простат – специфический антиген
ПЭТ	позитронно – эмиссионная томография
РПЖ	рак предстательной железы
РПЭ	радикальная простатэктомия
СМП	специализированная медицинская помощь
СОД	суммарно – очаговая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТЛАЭ	тазовая лимфаденэктомия
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР ПЖ	трансуретральная резекция предстательной железы
УД	уровень доказательности
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
с-г	cancer (рак)
PSADT	время удвоения ПСА
Per os	перорально
Phi	prostate health index – индекс здоровья простаты
RW	реакция Вассермана
TNM	Tumor Nodulus Metastasis – международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

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

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Рак предста́тельной железы́ (рак проста́ты, карцино́ма проста́ты, карцино́ма предста́тельной железы́; англ. prostatic cancer, лат. adenocarcinoma prostatica) — это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия альвеолярно-клеточных элементов предстательной железы [1,2].

9. Клиническая классификация.

Международная гистологическая классификация рака предстательной железы [3,4].

Гистологическая классификация:

Выделяют следующие гистологические типы РПЖ;

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

Рак железистой структуры (аденокарцинома) является наиболее распространенным. На его долю приходится 90% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы.

Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глиссон): Применима только для аденокарцином.

Соответствие между показателем суммы по Gleason и степенью дифференцировки аденокарциномы (G):

- Gleason X - дифференцировка опухоли по Глисону не может быть оценена
- Gleason score 2–6 – высокодифференцированная аденокарцинома (незначительная клеточная анаплазия) G1;
- Gleason score 7 – умеренно-дифференцированная аденокарцинома (умеренная клеточная анаплазия) G2;
- Gleason score 8–10 – низкодифференцированная/недифференцированная аденокарцинома (выраженная клеточная анаплазия) G3–4.

Классификация Международного противоракового союза по системе TNM (2009г) [4,5]:

TNM – классификация;

Представленная ниже классификация по системе TNM применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами;

T1a – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани;

T1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани;

T1c – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (производимой в связи с высоким уровнем простатспецифического антигена);

T2 – опухоль ограничена предстательной железой или распространяется в капсулу (но не за ее пределы);

T2a – опухоль поражает половину одной доли или меньше;

T2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли;

T2c – опухоль поражает обе доли;

Примечание. Опухоль, диагностированная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях, но непальпируемая и невизуализируемая, классифицируется как T1c;

T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы.

T3a – опухоль распространяется за пределы капсулы (одно- или двустороннее), включая микроскопическое проростание в шейку мочевого пузыря;

T3b – опухоль распространяется на семенной пузырек (или оба пузырька).

Примечание. Распространение опухоли на верхушку предстательной железы или в капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируется как T2, а не T3;

T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (помимо семенных пузырьков): наружный сфинктер, прямую кишку, мочевой пузырь, мышцу, поднимающую задний проход, и/или тазовую стенку;

N – регионарные лимфатические узлы:

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах;

Примечание. Метастазы не больше чем 0,2 см должны обозначаться как pN1mi.

M – отдаленные метастазы:
MX – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным;
M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют;
M1 – отдаленные метастазы;
M1a – поражение нерегионарных лимфоузлов;
M1b – поражение костей;
M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

В зависимости от сочетания критериев T, N, M и G определяется стадия заболевания (таблица 1).

Таблица 1. Распределение по стадиям [3]

Стадия	T	N	M	ПСА	Показатель Глиссона
I	T1a-c T2a	N0	M0	ПСА<10	≤6
IIA	T1a-c T1a-c T2a,b	N0 N0 N0	M0 M0 M0	ПСА<20 ПСА≥10<20 ПСА≥10<20	7 <6 ≤7
IIB	T2c T1-2 T1-2	N0 N0 N0	M0 M0 M0	Любой ПСА≥20 любой	Любой Любой ≥8
III	T3a-b	N0	M0	любой	любой
IV	T4 любая T любая T	N0 N1 любая N	M0 M0 M1	Любой Любой любой	Любой Любой любой

Для оценки группы риска в клинической практике, а также вероятности прогрессирования заболевания после проведенного радикального лечения (лучевой терапии) наиболее часто используемой является классификация D'Amico с соавт. (таблица 2).

Таблица 2 Классификация по D'Amico [1.5.6]:

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-T2c	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.

Стадирование РПЖ:

Стадирование РПЖ осуществляют путем оценки основных категорий распространенности опухоли согласно системе TNM.

Для оценки распространенности первичной опухоли (**категория Т**) используют следующие методы:

- ПРИ;
- Определение уровня ПСА сыворотки;
- МРТ – рекомендован для оценки местной распространенности процесса как основной метод;
- ТРУЗИ, включая экспериментальные методы (гистосканинг, эластография);

Для оценки состояния тазовых лимфатических узлов (категория N) используют (следует оценивать только в случае планирования потенциально радикального метода лечения):

- КТ брюшной полости и забрюшинного пространства;
- УЗИ малого таза;
- Лимфография, лимфосцинтиграфия;
- Тазовая лимфаденэктомия.

Для выявления отдаленных метастазов (**категория М**) используют:

- обзорная рентгенография или КТ легких;
- радиоизотопное сканирование костей скелета;
- КТ органов брюшной полости;
- МРТ, включая МРТ всего тела;
- ПЭТ (по показаниям).

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- Биохимический анализ крови (белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза);
- Определение общего ПСА в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции;
- Рентгенологическое исследование легких;

- УЗИ органов малого таза с определением остаточной мочи;
- Биопсия простаты под контролем ТРУЗИ с морфологической верификацией диагноза.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, амилаза, прямой и непрямой билирубина);
- Коагулограмма (время свертывания, протромбиновое время, МНО, протромбиновый индекс, фибриноген, АЧТВ, этаноловый тест антитромбин);
- Определение общего ПСА, свободного ПСА, про-ПСА в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции;
- Определение тестостерона в сыворотке крови ИФА-методом;
- Определение щелочной фосфатазы в сыворотке крови на анлизаторе;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- КТ грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;
- МРТ органов малого таза (до биопсии/ТУР или через 2 мес после);
- ПЭТ/КТ для дифференцирования активных метастазов и посттравматического восстановления костной ткани.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК
- ОАМ;;
- Биохимический анализ крови (белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза);
- Определение группы крови;
- Определение резус – фактора.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Электролиты крови (K, Na, Ca, Cl);
- Коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, АЧТВ, этаноловый тест и др. показатели);
- Бак посев мочи;
- МРТ органов малого таза;

- Сцинтиграфия скелета (обязательно у пациентов с ПСА выше 20Нг\мл. При отсутствии - проводится МРТ костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника);
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Экскреторная внутривенная урография;
- ФГДС
- КТ или МРТ костей скелета;
- КТ головного мозга;
- Спирография;
- При необходимости может быть выполнена ТЛАЭ. ТЛАЭ может быть выполнена двумя способами – при открытой операции и лапароскопически. Позволяет точно установить стадию процесса и должна выполняться перед началом радикального лечения. При уровне ПСА <10нг/мл и сумме по Gleason <7 тазовая ЛАЭ может не выполняться;
- Метастазэктомия или биопсия лимфатических узлов;
- Пункционная биопсия простаты;
- ТУР-биопсия шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, ткани простаты;
- Цистоскопия.

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся**.**

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1. Жалобы и анамнез:

На начальных стадиях рак простаты клинически проходит бессимптомно. Иногда возникают дизурические проявления, гематурия (микро-, макро-). При появлении метастазов больные предъявляют жалобы на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, костях скелета.

Анамнез играет важную роль, так как точно установлено, что наследственность является фактором риска возникновения заболевания. Если родственник первой степени родства болен РПЖ, риск возрастает минимум вдвое. Если заболевание диагностировано у 2 родственников 1 – й степени родства, риск увеличивается в 5 – 11 раз [5].

11.2. Физикальный осмотр:

В обязательном порядке проводится ПРИ, при котором можно обнаружить:

- один или несколько ограниченных узловых образований;
- ассиметрия железы;
- железа теряет четкие очертания и определяется в виде разлитого инфильтрата, почти лишенного подвижности;
- слизистая оболочка прямой кишки, несмотря на массивный опухолевый инфильтрат, почти всегда остается подвижной;

- симптом «бычьих рогов»: тяжи инфильтрата, распространяющегося от верхнего края предстательной железы по направлению к семенным пузырькам;
- в запущенных случаях в области предстательной железы определяется опухоль каменистой плотности, перекрывающая просвет прямой кишки, верхняя граница которой недосягаема для пальца.

Однако основываться только на данных пальпации нельзя, так как около 50% опухолей не прощупываются; кроме того, хронический простатит, туберкулез и камни предстательной железы могут дать аналогичные пальпаторные ощущения.

11.3 Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – В начальных стадиях изменений нет. В более поздних стадиях наиболее характерно наличие анемии, разной степени выраженности; лейкоцитоз, повышение СОЭ;
- Общий анализ мочи – макро- или микро-гематурия; незначительное увеличение белка, при присоединении воспалительного процесса – лейкоцитурия, бактериурия. Изменения в анализе могут отсутствовать;
- Биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза) – позволяют выявить осложнения в виде развития признаков почечной недостаточности, сопутствующей патологии;
- Коагулограмма – могут быть нарушения свертываемости крови;
- Определение уровня ПСА – как правило, отмечается повышение показателя выше 4 Нг/мл. Чем выше ПСА, тем выше вероятность рака простаты. Уровень ПСА >100Нг/мл до начала лечения единственный и важнейший диагностический критерий при метастазировании со 100% прогностической ценностью. У пациентов с низкой концентрацией ПСА можно обнаружить костные мтс только в редких случаях [5, УД-В].

11.4 Инструментальные исследования:

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ):

Для оценки ультразвуковой картины неопластической патологии необходимо выделить прямые и косвенные признаки опухоли предстательной железы. Прямые ультразвуковые признаки характеризуют собственно опухоль. К ним относятся количество узловых образований, их форма, контур, эхоструктура, наличие или отсутствие фиброзной капсулы и кальцинатов. Изучая частоту встречаемости ультразвуковых признаков неопластической патологии предстательной железы необходимо отметить, что практически у 1/3 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ прямые ультразвуковые признаки опухолевого поражения выявить не удается. Это обусловлено изоэхогенной структурой патологии и наличием сопутствующих гиперпластических и дегенеративных изменений в железе, затрудняющих визуализацию злокачественного поражения. Анализ прямых сонографических признаков рака показал, что опухолевый узел чаще локализуется в одной доле предстательной железы. Опухолевое поражение обеих долей встречается реже. Форма опухоли чаше неправильная с нечетким, неровным контуром. Внутренняя структура практически всегда выраженно гетерогенная,

преимущественно гипоэхогенная с единичными гиперэхогенными включениями дающими дистальную тень (кальцинаты).
К косвенным признакам неопластической патологии предстательной железы относят деформацию контура органа, нарушение целостности капсулы изменение эхогенности и деформацию семенных пузырьков. Визуализация этих признаков свидетельствует не только о наличии злокачественного опухолевого поражения, но и выходе опухолевого процесса за пределы органа.

Биопсия предстательной железы:

Показания к биопсии предстательной железы:

- Изменения при ПРИ, вызывающие подозрение на РПЖ, независимо от уровня ПСА;
- Уровень ПСА >4 Нг/мл*;

* Впервые выявленный уровень ПСА не должен приводить к немедленной биопсии. Уровень ПСА должен быть повторно определен через несколько недель на том же самом аппарате при стандартных условиях, т.е. отсутствие накануне взятия анализа эякуляции и манипуляций на железе, катетеризации мочевого пузыря, цистоскопии, трансуретральной резекции (ТУР) и инфекции мочевых путей, в той же самой диагностической лаборатории, используя тот же самый метод (УД – В).

Также необходимо учитывать возраст больного, потенциальные сопутствующие заболевания (индекс ASAP и индекс Charlson Comorbidity) и возможные осложнения процедуры.

Показания к повторной биопсии:

- растущий и/или постоянно повышенный уровень ПСА;
- подозрительные результаты ПРИ;
- атипическую малую ацинарную пролиферацию (atypical small acinar proliferation — ASAP), выявленную при первичной биопсии.

Оптимальные временные промежутки выполнения повторной биопсии не определены и зависят от гистологического результата первоначальной ASAP – биопсии и постоянного подозрения на РПЖ (высокий или значительно повышенный ПСА, подозрительная картина при ПРИ, семейный анамнез). Чем позже выполнена повторная биопсия, тем выше процент выявленного РПЖ. Повторная биопсия должна быть выполнена на основании других клинических параметров, таких как результаты ПРИ и уровень ПСА. Если ПИН определяется в нескольких биоптатах, это должно стать причиной для ранней повторной биопсии [5.6].

Зоны взятия образцов и количество точек

Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется **биопсия из 10-12 точек** под контролем ТРУЗИ. При гистологическом исследовании должен быть отдельно исследован каждый столбик содержащий ткань простаты.

Чем больше объем железы, тем больше биопсийных столбиков необходимо взять.

МРТ органов малого таза – МРТ в отличии от КТ имеет диагностическое значение при локализованном и местно-распространенном процессе. Наиболее хорошо визуализируется паренхима ПЖ в Т»-взвешенном изображении, при котором возможно дифференцировать различные зоны ПЖ, визуализировать ее собственную капсулу. В данном режиме, опухоль располагающаяся в периферической зоне ПЖ,

проявляется очагами сниженного сигнала на фоне более интенсивного гомогенного изображения неизмененной ткани. МРТдолжна проводиться до пункции простаты или через 2 месяца после нее. Если диагноз С-г простаты был выставлен на основании ТУР ДГПЖ, то МРТ должна быть выполнена через 2 мес после данной операции**;**

Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика (сцинтиграфия) при РПЖ применяются в основном для диагностики метастазов (в костях, легких, печени, отдаленных лимфоузлах). При наличии жалоб на боли в костях, уровне ПСА >10нг/мл и при сумме по Gleason >7 в обязательном порядке выполняются остеосцинтиграфия и рентгенография (КТ/МРТ) предполагаемых зон поражения. При отсутствии изотопа для остеосцинтиграфии выполняется рентгенография костей таза и поясничного отдела позвоночника.

УЗИ малого таза, с определением остаточной мочи. Данная группа пациентов, как правило, пожилого возраста, с сопутствующими признаками нарушения оттока мочи, в связи с чем объем остаточной мочи может поменять тактику лечения**;**

Экскреторная внутривенная урография – с целью определения выделительной функции почек, на сегодняшний день показания ограничены, является дополнительным методом обследования**.**

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – выполняется для выявления висцеральных метастазов и мтс в нерегионарные л/узлы и определения состояния внутренних органов в случае сопутствующей патологии (при отсутствии КТ выполняется УЗИ).

КТ или МРТ костей скелета позволят уточнить наличие метастазов в костях скелета.

11.5 Показания для консультации специалистов :

- консультация кардиолога – всем пациентам старше 50 лет и при сопутствующей патологии со стороны ССС;
- консультация гастроэнтеролога – при сопутствующих гастритах, язвенной болезни желудка;
- консультация сосудистого хирурга – пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей, а также с опухолевыми тромбами венозной системы почек;
- консультация кардиохирурга – при наличии опухолевого тромба, уходящего в предсердие, или если в анамнезе у пациента имелись операции на сосудах сердца, кардиостимуляторы;
- консультация невропатолога – при наличии мтс в головной мозг, спинной мозг, а также в случае, если пациент в анамнезе состоял на учете у невропатолога по поводу перенесенного инсульта, других неврологических заболеваний;
- консультация пульмонолога/торакального хирурга – в случае если у больного сопутствующая патология со стороны легких, или мтс в легкие;
- консультация эндокринолога – при наличии сахарного диабета или других эндокринных заболеваний, необходима консультация эндокринолога.

Пациенты с высоким ИМТ получающими гормональную терапию должны быть на контроле у кардиолога и эндокринолога, в связи с риском сердечно-сосудистых осложнений и появлением толерантности к инсулину у части пациентов.

11.6 Дифференциальная диагностика: проводится с хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (на основании ПСА, ректального осмотра, ТРУЗИ и пункционной биопсии простаты с морфологическим заключением) (таблица 3).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика

	Хронический простатит	ДГПЖ	РПЖ
ПРИ	Чаще всего железа обычных размеров или слегка увеличена, эластической консистенции, слизистая прямой кишки над железой подвижна, при воспалении отечна, болезненна; вследствии хронический процессов могут пальпироваться участки уплотнения	Наиболее характерно: мягко/туго-эластическая, увеличена в размере, как правило симметрична, междолевая бороздка сглажена, слизистая прямой кишки над железой подвижна	Возможны следующие изменения в зависимости от распространенности процесса: без изменений в начальной стадии; наличие плотных участков; ассиметрия железы; деревянистая плотность, отсутствие подвижности слизситой прямой кишки над железой или ее инфильтрация; явный опухолевый узел, иногда проростающий в прямую кишку
ТРУЗИ	Норма, или наличие единичных эхогенных отражений, кальцинатов, неровность контуров, снинжение эхогенности	Увеличение размеров, гиперплазия переходных зон, наличие анэхогенных участков, кальцинатов	Наличие опухолевых узлов в одной или обеих долях с неправильными, нечеткими контурами, гипоэхогенной структуры, иногда с гиперэхогенными включениями; практически у 1/3 пациентов прямые ультразвуковые признаки опухолевого поражения выявить не удается, за счет изоэхогенной структуры

			опухоли.
ПСА*	В основном ПСА бывает в пределах условной нормы (от 0 - до 4 Нг/мл). В редких случаях может повышаться до 10 Нг/мл. Но в случае повышенного значения обязательно проведение дополнительных** методов обследования, с целью раннего выявления С-г простаты	Может быть слегка повышенным, в основном за счет фракции свободного ПСА. При значении ПСА в «серой зоне» (4-10Нг/мл)*, помогает проведение углубленной диагностики, включчая исследование на phi, при наличичи иммуно-химического анализатора; при отсутствии – дополнительные обследования**	РПЖ может быть диагностирован при любом уровне ПСА. Чем выше ПСА тем выше вероятность РПЖ. При уровне ПСА>50 Нг/мл вероятность мтс очень высокая, при ПСА>100Нг/мл практически всегда имеются мтс.

* используются значения определенные на иммунохимическом анализаторе по каллибровке Hybritech (условная норма до 4 Нг/мл; - для ВОЗ-кой каллибровки характерно уровень верхней границы 3,1 Нг/мл);

** Дополнительные методы обследования включают совокупность методов – ПРИ, ТРУЗИ, скорость увеличения ПСА·V, соотношение свободного к общему ПСА; МРТ малого таза. При появлении на основании вышеуказанных данных обследований на подозрение РПЖ, либо при наличии ПСА>10Нг/мл, показана многоточечная биопсия простаты. При интерпретации данных методов, в мочевом пузыре не должно быть большого количества остаточной мочи (~ не более 30-40 мл), так как остаточная моча сама по себе повышает уровень ПСА, и после пункции могут возникнуть осложнения в виде острой задержки мочи.

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации: появление у больного симптома острой задержки мочи, тампонады мочевого пузыря.

Показания для плановой госпитализации: наличие у больного морфологически верифицированного с-г простаты, подлежащего специализированному лечению.

13. Цели лечения:

- при локализованном раке простаты – радикальное удаление опухоли или полная регрессия;
- при местно-распространенном процессе – стабилизация, частичная, а иногда и полная регрессия рака простаты;
- при метастатическом раке простаты – стабилизация процесса, увеличение продолжительности жизни, улучшение общего состояния.

14. Тактика лечения (см. приложение) [5,6,7]**.**

Тактика лечения РПЖ зависит от различных факторов: стадии заболевания, ожидаемой продолжительности жизни, общего соматического статуса (шкала Карновского), наличии сопутствующих заболеваний и т.д. Выбор того или иного варианта зависит от :

- Точного установления стадии заболевания;
- Уровня подготовки специалистов мед. организации;
- Уровня оснащенности мед. организации;
- Решения заседания мультидисциплинарной группы;
- Информированности и согласия пациента

Ниже указаны возможные варианты лечения на различных стадиях заболевания.

Тактика лечения при локализованном РПЖ (стадия I, IIA, IIB):

- РПЭ;
- ДЛТ (+Го-терапия – у пациентов с высоким риском);
- Брахитерапия;
- Активное наблюдение

Тактика лечения при местно-распространенном процессе (T3-T4, Nx-N0, M0):

- ДЛТ+Го-терапия;
- РПЭ (+/- Го-терапия);
- Го-терапия (пациенты с клиническими проявлениями, с обширными опухолями стадии T3-T4, с высоким уровнем ПСА>25-50Нг/мл, PSADT<1года);
- Выжидательная тактика

Тактика лечения при N+, M0:

- РПЭ (+Го-терапия);
- ДЛТ+Го-терапия;
- Го-терапия (после РПЭ, ДЛТ как компонент мультимодальной терапии; у пациентов с противопоказанием к местной терапии)
- Выжидательная тактика

Тактика лечения при M+:

- Го-терапия;
- Химиотерапия;
- ДЛТ на мтс очаги;
- Паллиативные вмешательства

14.1 Немедикаментозное лечение

Отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение).

Выжидательная тактика (отсроченное лечение, симптоматическое лечение): консервативное лечение РПЖ до развития местного или системного прогрессирования, после чего назначается паллиативное лечение с применением ТУР ПЖ, или другие операции для снятия обструкции мочевых путей, а также Го-терапия или ДЛТ для паллиации мтс очагов. Выжидательную тактику выбирают для лечения пациентов с локализованным РПЖ и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни или пожилых пациентов с менее агрессивной опухолью.

Активное наблюдение (таблица 4) было предложено с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ группы низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике. Этот термин включает принятие решения не начинать лечение, а тщательно наблюдать пациента и проводить лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых пороговыми значениями таких параметров, как короткое время удвоения ПСА и ухудшение патоморфологическихрезультатов при повторной биопсии.

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 [5,6,7].

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, мониторирования 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.

Показания к активному наблюдению:

- Ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет;
- Клинически локализованный РПЖ низкого риска прогрессирования;
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона < 7 баллов;
- Уровень ПСА < 10 нг/мл;
- при количестве биоптатов ≥ 12: ≤ 2 позитивных биоптатов, ≤50% рака в биопсийном столбике.

Критерии начала терапии:

- Выявление более агрессивной опухоли с градацией ≥ 7 баллов по Глисону 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 ≤ 2 лет.

Таблица 4. Рекомендации по активному наблюдению больных РПЖ.

Рекомендации	**Уровень доказательности**
Активное наблюдение возможно у больных с минимальным риском прогрессирования заболевания (наличием всех перечисленных факторов: клиническая стадия ≤T2a; уровень ПСА ≤ 10; дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 6 при количестве биоптатов ≥ 12; ≤ 2 позитивных биоптатов; ≤50% рака в биопсийном столбике)	B
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	B
При проведении динамического наблюдения основываются на	B

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	
Показанием к началу активной терапии следует считать выявление более агрессивной опухоли при повторной биопсии или желание пациента	В
Оценка динамики ПСА является спорной при смене тактики, поскольку не всегда совпадает с повышением градации опухоли	В

14.2 Медикаментозное лечение. К медикаментозному лечению РПЖ относится гормональная терапия и химиотерапия.

Основные показания для назначения гормональной терапии:

- метастатический РПЖ;
- местно-распространенный РПЖ в комбинации с ДЛТ.

Основное показание для назначения химиотерапии (см. приложение):

- КРРПЖ;
- Метастатический гормоно – чувствительный РПЖ «с большим объемом»;
- Наличие висцеральных мтс;
- Другие виды рака простаты (мелкоклеточный, переходно – клеточный и др.)

Рак предстательной железы является гормонально зависимой опухолью. 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.

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:

a. Неоадъювантная
b. Сопутствующая
c. Адъювантная

4. В зависимости от используемых препаратов:

- Хирургическая кастрация (билатеральная орхэктомия);
- Медикаментозная кастрация (применение аналогов или антагонистов ЛГРГ);
- Комбинация аналогов ЛГРГ или двусторонней орхиэктомии и антиандрогенов (режим максимальной андрогеновой блокады – МАБ);
- Монотерапия антиандрогенами;
- Терапия эстрогенами;
- Подавление синтеза андрогенов в надпочечниках, в опухоли предстательной железы и других тканях.

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 терапии, 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 дискутабельными.

Таблица 5. Рекомендации по проведению ГТ у больных РПЖ.

Рекомендации	**Уровень доказательности**
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	A
У больных метастатическим РПЖ с отсутствием симптомов заболевания для профилактики риска прогрессирования прогрессирования и развития симптомов заболевания рекомендуется назначение немедленной кастрационной ГТ	A
Тщательно отобранные больные метастатическим РПЖ с отсутствием симптомов заболевания могут быть оставлены под тщательным динамическим наблюдением и назначением отсроченной ГТ при необходимости	C
Краткосрочное одномоментное назначение антиандрогенов с целью профилактики симптомов «вспышки» рекомендовано у больных метастатическим РПЖ, которым планируется проведение монотерапии аналогами ЛГРГ	A
При проведении интермиттирующей ГТ четкие показания для прекращения и возобновления ГТ не определены, однако, они должны соответствовать	C
При проведении интермиттирующей ГТ четкие показания для прекращения и возобновления ГТ не определены, однако, они должны соответствовать	C
При проведении интермиттирующей ГТ четкие показания для прекращения и возобновления ГТ не определены, однако, они должны соответствовать	C
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	A

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.

Кастрационно-рефрактерный РПЖ (таблица 6):

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;
- Антиандрогены не применяются в течение периода не менее 4 недель для флутамида и 6 недель для бикалутамида*;
- Рост ПСА на фоне кастрационной терапии (биохимическая прогрессия, несмотря на последующие гормональные манипуляции ГТ**);

*- для соответствия критериям КР РПЖ необходимо либо отменить антиандрогены, либо провести 2-линию ГТ;

**- Прогрессирование костных метастазов: прогрессия или появление 2 и болеее образований в костях на остеосцинтиграфии или в мягких тканях по критериям RECIST, либо при диаметре пораженных лимфоузлов ≥2см;

Для оценки метастазов костного скелета можно использовать МРТ.

Лечение КРРПЖ является сложной проблемой. После проведения кастрационной ГТ немногие схемы лечения оказываются эффективными при прогрессировании процесса. Для лечения КРРПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормонорефрактерности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоконазол, аминоглутемид), селективные ингибиторы цитохрома Р-450 – кофермента CYP17 (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 радиофармтерапия.

Схема 1. Варианты гормональной терапии у больных КРРПЖ.

Метастатический РПЖ			**Снижение ПСА>50%**	**Ответ, месяцы**
Аналоги/антагонисты ЛГРГ	Орхэктомия	МАБ	80-100%	36 мес
Назначение антиандрогенов		Отмена антиандрогенов	60-80%	4-6 мес
Замена антиандрогенов			25-40%	4-6 мес
Отмена антиандрогенов			30-40%	5-6 мес
Го-терапия 2 линиии			40-60%	4-8 мес

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/м2 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 6. Рекомендации по проведению терапии у больных КРРПЖ.

Рекомендации	Уровень доказательности
При подтверждении КРРПЖ терапию следует начинать с оценки эффекта отмены антиандрогенов	B
Четких рекомендаций (гормональная терапия второй линии или химиотерапия) при проведении лечения больных РПЖ с прогрессией заболевания на фоне кастрации не существует	D
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	A
В качестве гормональной терапии второй линии эффективной опцией может быть использование энзалутамида в дозе 160мг в сутки	
У больных КРРПЖ с отсутствием отдаленных метастазов применение цитотоксической химиотерапии рекомендуется	B

только в рамках клинических исследований	
Больным не следует назначать гормональную или химиотерапию 2 линии при прогрессии заболевания на фоне отсутствия подтвержденного кастрационного уровня тестостерона	B
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	B
До начала терапии больного следует информировать о возможных терапевтических опциях, их преимуществах, известных недостатках и побочных эффектах	C
Стандартным методом терапии больных КРРПЖ является химиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м2 1 раз в 3 недели в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки	A
У больных с наличием симптомов заболевания рекомендуется применение химиотерапии доцетакселом	A
У больных без симптомов заболевания может быть рекомендовано 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	A
У больных с наличием костных метастазов также рекомендуется применение препаратов кальция и витамина D, особенно в случае проведения терапии бисфосфонатами или деносумабом	A
При наличии костных болей рекомендуется применение паллиативной ДЛТ или системной терапии радионуклеидами	B
У больных с наличием неврологической симптоматики, связанной с компрессией спинного мозга, рекомендуется проведение хирургического вмешательства (декомпрессионной ламинэктомии и пр.)	B

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.

Тактика лечения пациентов с мКРРПЖ должна определяться мультидисциплинарной группой. Необходима тесная и слаженная работа различных специалистов, особенно химиотерапевтов, которые должны подключаться уже на этапе постановки диагноза для выбора оптимального алгоритма лечения, т.к. своевременное начало химиотерапии значительно увеличивает общую выживаемость.

Аналоги (Агонисты) ЛГРГ:

- Гозерелин 3,6мг под кожу передней брюшной стенки каждые 28 дней или 10,8мг каждые 3 месяца, длительно.
- Лейпрорелин – ацетат 3,75мг п/к каждые 28 дней; Лейпрорелин 11,25 мг 1 раз в три месяца
- Лейпрорелин 7,5мг в/м каждые 28 дней; Лейпрорелин 22,5мг в/м каждые 3 мес., 30мг в/м каждые 4 месяца.
- Бусерелин 3,75 мг в/м каждые 4 недели.
- Трипторелин 3,75 в/м 1 раз в 4 недели, длительно.

Антагонисты LH-RH

- Дегареликс 240 мг в первом месяце, затем по 80 мг 1 раз в месяц п/к

Нестероидные антиандрогены

- Бикалутамид 50мг 1 раз в сутки ежедневно длительно (при максимальной андрогенной блокаде) или 150мг/сутки, перорально, длительно (при монотерапии);

Нестероидные антиандрогены

- Флутамид 250мг перорально 3 раза в сутки, длительно.
- Флутамид 300мг/сутки перорально ежедневно 1 месяц, затем 150мг/сут.

Стероидные антиандрогены

- Ципротерон 100 – 300мг/сутки внутрь длительно или 300мг в/м 1 раз в неделю.

2-я линия гормонотерапии

- Эстрогены

Гексэстрол 2% 2 – 3 мл в/м ежедневно в течение 2-3 мес. Повторные курсы проводят с 2 – недельными перерывами, уменьшенными дозами препарата: вводят по 0,5–1 мл на инъекцию, до 3 мл в день.

Полиэстрадиола фосфат – 80 – 160мг в/м 1 раз в месяц длительно; Доза может быть увеличена до 240-320мг 1 раз в месяц

Диэтилстильбэстрол 1мг 1 раз в сутки, перорально, длительно;

Диэтилстильбэстрола дифосфат – 100мг 1 раз в сутки, перорально, 30-40 мг/сутки, до 3-6 мес;

Мегестрол – 40мг внутрь ежедневно, длительно;

- Кетоконазол 400мг перорально каждые 8ч, длительно
- Гидрокортизон – внутрь 20мг утром и 10мг вечером непрерывно, длительно
- Абиратерон в дозе 1000 мг в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг является стандартным методом терапии, перорально, длительно.
- Энзалутамид в дозе 160 мг в сутки является стандартным методом терапии, перорально, длительно

При костных метастазах обосновано применение бисфосфанатов:

- Золедроновая кислота в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели. У пациентов с остеопорозом может быть назначена 1 инъекция 1 раз в три месяца.

При болевом синдроме – применение анальгетиков (ненаркотические анальгетики, НПВС, наркотические анальгетики), паллиативной ДЛТ или системной терапии радионуклеидами.

У больных с наличием костных метастазов также рекомендуется применение препаратов кальция и витамина D, особенно в случае проведения терапии бисфосфонатами или деносумабом

При гормонорезистентном раке простаты могут применяться различные схемы цитостатической терапии.

Наиболее эффективными схемами полихимиотерапии являются:

- Доцетаксел 75 мг/м2 в/в капельно 1 – часовая инфузия в 1-й день. Повторение циклов каждые 3 недели;
- Преднизолон 5мг перорально 2 раза в сутки, длительно;
- Митоксантрон 12мг/м2 в/в 1 раз в 3 недели;

  Преднизолон 5мг, перорально, 2 раза в день, длительно;
- Кабазитаксел 25 мг/м2 плюс преднизолон перорально 10 мг/сутки каждые 3 недели до 10 циклов необходимо рассматривать как эффективный препарат 2 линии после доцетаксела (УД –А) [1,5,6,7];
- Абиратерон в дозе 1000 мг в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг является стандартным методом терапии, перорально, длительно. Данный препарат одобрен к применению его до или после химиотерапии (доцетаксел) [5,6,7].
- Энзалутамид в дозе 160 мг в сутки является стандартным методом терапии, перорально, длительно

Таблица 7. Критерии оценки эффективности проводимой лекарственной терапии у больных КРРПЖ.

Рекомендации	Уровень рекомендаций
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	1а
Для оценки эффективности проводимой терапии у больных с наличием измеряемых и неизмеряемых очагов рекомендуется применение критериев RECIST (критерии оценки ответа на терапию солидных опухолей) [9]	1а
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 терапии и каждые 3 недели на фоне проводимого лечения	1а

Таблица 8. Рекомендации по проведению спасительной терапии у больных КРРПЖ с прогрессией заболевания после химиотерапии доцетакселом.

Рекомендации	Уровень рекомендаций
Терапия кабазитакселом в дозе 25 мг/м2 каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки является стандартным методом терапии	1a
Терапия абиратероном в дозе 1000 мг в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг является стандартным методом терапии	1a
Терапия энзалутамидом в дозе 160 мг в сутки является стандартным методом терапии	1a
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

14.3. Хирургическое вмешательство:

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

- Троакарная эпицистостомия – показано при развитии острой или хронической задержки мочи.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Радикальная простатэктомия (РПЭ) (таблица 9) является рекомендуемым методом терапии для больных локализованным РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет. Радикальная операция включает удаление всей предстательной железы, семенных пузырьков, простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря.

Варианты РПЭ:

- Позадилонная;
- Промежностная;
- Лапароскопическая.

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 T3a-T3b при ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет;
- Отсутствие выраженной сопутствующей патологии и анестезиологических противопоказаний;
- Отсутствие множественных метастазов в лимфатических узлах;

- Отсутствие отдаленных метастазов.

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.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия в некоторых случаях позволяет сохранить потенцию. Однако после нервосберегающей радикальной простатэктомии чаще наблюдаются рецидивы заболевания, поэтому показания для этой операции ограничены. Основным критерием для выполнения нервосберегающей простатэктомии является наличие нормальной половой функции у мужчины до начала всех видов лечения рака простаты. Пациентам с низкодифференцированными опухолями, поражением верхушки простаты и интраоперационно пальпируемой опухолью нервосберегающая радикальная простатэктомия не показана.

Показания к применению нервосберегающей техники:

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

Радикальная простатэктомия при местно-распространенном раке простаты: относится к группе высокого риска (клиническая стадия ≥T3a, сумма Глисона 8-10, уровень ПСА >20 нг/мл). Радикальная простатэктомия может являться методом выбора у тщательно отобранной подгруппе больных, в клинике с большим опытом проведения подобных операций, подготовленным персоналом и при хорошей информированности пациентов.

РПЭ у больных 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.

Другие виды хирургического лечения (паллиативного):

- Наложение троакарной эпицистостомии (у пациентов с острой/хронической задержкой мочи);

- ТУР простаты с целью реканализации (с целью восстановления акта мочеиспускания, для возможности дальнейшего специализированного лечения, например – лучевой терапии);
- Наложение перкутанных нефростом (в следствии прорастания или сдавления устьев мочеточников с нарушением оттока мочи из верхних мочевых петй);
- Цистпростатэктомия (для улучшения качества жизни, чаще всего при местно-распространенном процессе, при некоторых осложнениях от проведенного лечения; в качестве деривации мочи используется метод Брикера или уретерокутанеостомия).

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 ≥ 2 недель.

Показания для адъювантной радиотерапии:
Больные РПЖ pT3N0M0 с негативным ПСА после радикальной простатэктомии: при повышении ПСА >0,5нг/мл и при Gleason >4 или при вовлечении семенных пузырьков.
Послеоперационная лучевая терапия может проводиться:
- немедленно после восстановления функций мочевого пузыря в случаях высокого риска местного рецидивирования;
- отсроченно – в случае повышения уровня ПСА или вери¬фикации рецидива.

После простатэктомии доза на область железы должна быть не более 60Гр.

Таблица 9. Рекомендации по хирургическому лечению больных РПЖ.

Рекомендации	**Уровень доказательности**
Хирургическое лечение показано больным РПЖ низкого или промежуточного риска (клиническая стадия T1a-T2c, дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 7, уровень ПСА ≤ 20 нг/мл) и ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет	A
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	C
Хирургическое лечение также может быть проведено у тщательно	C

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	
Краткосрочная (3 мес) или длительная (9 мес) неоадъювантная гормональная терапия перед РПЭ не рекомендована у больных локализованным РПЖ стадии T1-T2	A
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 ≤ 6, уровень ПСА < 10 нг/мл, процент позитивных биоптатов < 50%, отсутствие в биоптате периневральной инвазии)	C
Унилатеральная нервосберегающая техника возможна у отобранных больных РПЖ клинической стадии T2a-T3a	D
Немедленная адъювантная гормональная терапия после РПЭ показана больным с наличием метастатического поражения ЛУ	B
Расширенная ТЛАЭ улучшает диагностическую эффективность при оценке состояния тазовых ЛУ у больных РПЖ и может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости	C
При низкой плотности метастатического поражения ЛУ или наличии микрометастазов, а также отсутствия распространения опухоли за пределы капсулы ЛУ возможно применение отсроченной гормональной терапии	D

14.4. Другие виды лечения

К данной группе отнесены различные виды лучевой терапии и экспериментальные методы лечения;

14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

- Брахитерапия (низкодозная);
- ДЛТ;
- Экспериментальные методы лечения.

14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

- ДЛТ;
- Брахитерапия (низкодозная, высокодозная);
- Экспериментальные методы лечения.

Лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) (таблица 10)

ДЛТ наряду с хирургическим лечением является одним из радикальных методов терапии локализованного и местно-распространенного РПЖ.

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.

Показания:

- локализованный РПЖ (T1b-T2cN0M0);
- местно-распространенный РПЖ (T3a-T4N0M0) (в качестве одного из компонентов комбинированного лечения);
- больные с биохимическим рецидивом после РПЭ;
- пациенты, которым противопоказано хирургическое лечение, и тем, кто отказывается от операции;
- проведение ДЛТ возможно больным с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет и отсутствием выраженной сопутствующей патологии.

Противопоказания:

- наличие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, прямой кишки;
- камни мочевого пузыря;
- выраженная ДГПЖ с большим объемом остаточной мочи;
- наличие протеза тазобедренного сустава;
- в анамнезе облучение зоны малого таза по поводу колоректального рака или семиномы;
- сниженная емкость мочевого пузыря – микроцистис.

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей или, что хуже, на телегаммаустановках . Рекомендуется не менее чем 3–4-польное или конформное облучение. При конформном (3D) облучении СОД может составлять 76Гр и больше без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Стандартная доза облучения: РОД 2Гр, СОД 65–70Гр на предстательную железу и 44Гр на таз. Чаще всего применяется облучение до СОД 40Гр с последующим перерывом на 3 недели и продолжением курса до достижения необходимой суммарной дозы.

У больных, подвергшихся трансуретральной резекции, лучевая терапия должна быть отложена примерно на 2 месяца, в противном случае возможно развитие недержания мочи и стриктуры уретры.

Лучевая терапия является методом выбора в лечении больных **местно-распространенным раком предстательной железы (T3–4N0M0 или T1–4N1M0).** В стадии T3–T4 рекомендуется СОД 70Гр на предстательную железу и 44–50Гр на таз. При конформном (3D) облучении СОД может быть 76Гр и больше без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лим-фатических узлов проводится во всех случаях, кроме тех, когда отсутствие метастазов в тазовых лимфоузлах доказано морфологически (pN0).

Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект терапевтического воздействия на первичный очаг и метастазы.

Неоадъювантная гормональная терапия перед ДЛТ или брахитерапией:

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

Адъювантная гормональная терапия после ДЛТ или брахитерапии:

- Должна быть проведена на протяжении не менее 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)

Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

Показания к применению брахитерапии:

- В самостоятельном виде: T1–T2a, Gleason – 2–6, ПСА <10нг/мл.
- В качестве буста после дистанционной лучевой терапии брахитерапия применяется при T2b, T2c или меньших стадиях, но при Gleason 8–10, или ПСА > 20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии:

Брахитерапия не проводится, если ожидаемая продолжительность жизни больного меньше 5 лет или имеется большой или плохо заживающий дефект после ТУР, или ожидается высокий оперативный риск.

Относительные противопоказания к брахитерапии

- предшествующая ТУР;
- размер предстательной железы (под данным УЗИ или КТ) более 60см3;
- наличие выступающей средней доли предстательной железы;
- опухолевое поражение семенных пузырьков.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1–2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах – семенные пузырьки.

Клинический объем облучения охватывается min 90%-й изодозой, доза за фракцию 8,5Гр, негомогенность дозы допускается ±10%, а в локализованных «горячих» точках – до 30%.

Трансперинеальная брахитерапия (высокодозная брахитерапия):

Трансперинеальная брахитерапия – безопасный и эффективный метод лечения, требующий не более 2 дней госпитализации. Критерии отбора:

- Стадия cT1в-T2a N0M0;
- Индекс Глисона ≤6 при биопсии из достаточного числа точек;

- Уровень ПСА до лечения ≤10Нг/мл;
- ≤50% положительных столбиков %
- Объем ПЖ <50 см3;
- Сумма баллов по IPSS≤12.

Лучше всего для низкодозной брахитерапии подходят пациенты с с РПЖ группы низкого риска. Имплантацию источников проводят под общей или спинальной анестезией.

Необходимо обучение для всей команды:

1. Хирурга (онкоуролога/уролога) для определения локализации ПЖ и расположения игл;
2. Физика для дозиметрии в режиме реального времени;
3. Онколога/радиолога для загрузки источника облучения.

В прямую кишку вводят ТРУЗИ-датчик и фиксируют его в устойчивом положении.

Доза подводимая к планируемому объему, составляет 160Гр для I-125 и 120Гр для Pa-103. У пациентов с локализованным РПЖ групп промежуточного и высокого риска возможно применение брахитерапии в комбинации с дополнительной ДЛТ или неоадъювантной ГТ Оптимальная доза для дополнительной ДЛТ неизвестна.

Осложнения. У некоторых пациентов после имплантации развиваются: ОЗМ (1,5-22%), необходимость выполнения ТУР ПЖ (до 8,7%), недержание мочи (0-19%). Выполнение ТУР ДГПЖ повышает риск развития недержания мочи и частоту других осложнений со стороны мочевой системы. Из других осложнений необходимо отметить развитие лучевых ректитов (5-21%), эректильная дисфункция (до 40%)

Паллиативное облучение таза:

При распространенных опухолях, которые замуровывают таз, целью лучевой терапии может быть уменьшение дизурических расстройств, болей в голенях и облегчение венозного и лимфатического оттока. Используется простая методика с двух встречных переднезадних полей с подведением умеренных доз.

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.

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 (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.

Таблица 10. Рекомендации по лучевому лечению больных РПЖ.

Рекомендации	Уровень доказательности
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	B
У больных РПЖ высокого риска при проведении лучевого лечения рекомендуется использование длительной адъювантной гормональной терапии, поскольку мультимодальная терапия приводит к увеличению показателей общей выживаемости	B
У больных РПЖ низкого риска (клиническая стадия T1a-T2a, дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 6, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл), а также при объеме предстательной железы ≤ 50 см3, отсутствием в анамнезе ТУР железы и удовлетворительными показателями уродинамики (сумма баллов по шкале IPSS ≤ 12) возможно проведение внутритканевой брахитерапии	B
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	A
У больных с наличием биохимического рецидива заболевания возможно проведение спасительной лучевой терапии, но при уровне ПСА < 1 нг/мл	C
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	A
В подгруппе больных локализованным и местно-распространенным РПЖ с высокодифференцированными опухолями (сумма Глисона ≤ 6 баллов по шкале Глисона)	A

показано проведение краткосрочной (3-6 мес) неоадъювантной и сопутствующей гормональной терапии, поскольку она может привести к улучшению показателей общей выживаемости	
У больных РПЖ крайне высокого риска с ниличием метастазов в ЛУ может быть рекомендовано проведение ДЛТ на область всего таза с последующим назначением адъювантной гормональной терапии, что может привести к улучшению показателей общей, биохимической и опухолево-специфической выживаемости, а также снизить риск появления отдаленных метастазов	B

Экспериментальные методы местного лечения рака предстательной железы

Наряду с радикальной простатэктомией (РПЭ), ДЛТ и/или брахитерапией также развиваются альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ, такие как криоаблация и терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Хотя HIFU-терапия по прежнему считается экспериментальной методикой, криоаблация признана одним из альтернативных методов лечения, в соответствиии американской ассоциации урологов [5,6,7].

Криоаблация предстательной железы (ПЖ):

Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть за счет:

- дегидратации, приводящей к денатурации белков;
- прямого разрыва клеточных мембран кристаллами льда;
- сосудистого стаза и образования микротромбов, привордящее к ишемии;
- апоптоза
- Для замораживания предстательной железы в нее устанавливают 12-15 криозондов размером 17G под ТРУЗИ-контролем, вводят термосенсоры в область наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и уретральный нагреватель. Проводят 2 цикла замораживания – оттаивания, за счет чего температура в середине ПЖ снижается до – 400С.
- Показания: пациенты с РПЖ (T1-T3aN0M0). Размер железы должен быть <40см3. При большем размере железы его надо уменьшить при помощи ГТ (гормонотерапии), во избежании технических трудностей установки криозондов под лонную дугу. Уровень ПСА должен быть <20Нг/мл, а индекс Глиссона при биопсии <7. Важно проинформировать пациента с ожидаемой продолжительностью жизни >10лет о том, что пока нет данных об отдаленных результатах (10-15 летних) лечения.

Осложнения криоаблации. Примерно у 80% развивается эректильная дисфункция. Для криоаблации 3-го поколения (последнего) наблюдается отторжение некротической ткани (3%), недержание мочи (4,4%), тазовую боль (1,4%), задержку мочи (2%), развитие свищей (0,2%). В связи с развитием инфравезикальной обструкции около 5% пациетов требуется проведение ТУР ПЖ.

HIFU-терапия РПЖ:

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а

также эффекта кавитации. Цель HIFU-терапии – повысить температуру ткани опухоли выше 650С, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза.
Как и в случае после криоаблации, после HIFU-терапии сложно оценить онкологические результаты, так как предложены различные пороги уровня ПСА и не достигнуто международного консенсуса по объективным критериям ответа. Результатов по HIFU-терапии недостаточно, так как в литературе опубликованы данные по лечению менее 1000 случаев РПЖ.
Осложнения HIFU-терапии. ОЗМ (острая задержка мочи) одно из наиболее частых осложнений, и развивается почти у всех пациентов, требуя наложения эпицистостомы на период от 12 до 35 дней. Стрессовове недержание мочи 1-2 степени развивается примерно у 12%; эректильная дисфункция у 55-70% пациентов.
Рекомендации ЕАУ 2015г в отношении экспериментальных методов местного лечения РПЖ [5]:

- Криоаблация может быть альтернативной терапией для пациентов, которым не показана операция или лучевая терапия, при ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет;

Все другие минимально инвазивные методы лечения, такие как HIFU, микроволновая или электрохирургия – по прежнему экспериментальные и исследовательские. Для всех этих методов требуется более длительное наблюдение , чтобы оценить истинную роль в лечении РПЖ.

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.5. Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

14.6. Дальнейшее ведение:
Наблюдение за больными РПЖ после радикального лечения:

Таблица 11. Наблюдение за больными РПЖ после применения методов радикального лечения.

Рекомендации	Уровень доказательности
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	B
После проведения хирургического лечения (РПЭ) уровень ПСА > 0,2 нг/мл может быть ассоциирован с риском рецидива или прогрессирования заболевания	B
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	B
Признаками рецидива заболевания могут быть как самостоятельное повышение уровня ПСА, так и только изменения по данным ПРИ (пальпируемое узловое образование)	B
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	B
При наличии подозреваемой генерализации заболевания рекомендуется проведение сканирования костей, рентгенографии легких, УЗИ или КТ органов брюшной полости и МРТ малого таза	C
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	B

Рекомендации по терапии рецидива РПЖ после применения радикальных методов терапии:

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

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

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

Рекомендации	Уровень доказательности
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	В
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	В
У больных при подозрении на генерализацию заболевания рекомендуется проведение немедленной ГТ для снижения риска появления отдаленных метастазов	А

Руководство по наблюдению за больными после гормонального лечения

Эффект лечения должен быть оценен через 3 и 6мес. после начала гормонотерапии.Обследование должно включать:

- измерение уровня ПСА;
- пальцевое ректальное исследование.

У пациентов со стадией М0 с хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6мес.

У пациентов со стадией М1 с хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3мес.
При стабилизации процесса использование рутинных методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется.

15. Профилактические мероприятия:

- Участие мужчин целевых групп в скрининговых осмотрах;
- Мужчинам старше 50 лет ежегодно сдавать анализ крови на ПСА;
- При наличии семейного анамнеза, данный вид обследования должен проводиться с 45 лет, с обязательным обследованием у уролога (ПРИ, ТРУЗИ);
- При росте ПСА>0,75Нг/мл в год, при повышенных значениях ПСА, изменениях при ПРИ – рекомендовано дополнительное обследование;

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных

1. Нургалиев Нуржан Серикович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра онкоурологии;
2. Косанов Магжан Салимович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра онкоурологии;
3. Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра нейроонкологии;
4. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Есентаева Сурия Ертугуровна – доктор медицинских наук, заведующая курсом онкологии и маммологии НУО «Казахстанско – Российский Медицинский университет»;

19. Условия пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Клиническая онкоурология / Под ред. Б. П. Матвеева. – М.: АБВ-Пресс, 2011. 934 с. – ISBN 978-5-903018-23-9;
2. Онкоурология. Национальное руководство / Под ред. В. И. Чиссова, Б. Я. Алексеева, И. Г. Русакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с. – ISBN 978-5-9704-2181-9;

3. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: Wiley-Blackwell; 2009;
4. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009;
5. European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer, 2015г;
6. NCCN Guidelines, Prostate cancer / Version I.2015 (www.nccn.org/patients);
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению РПЖ. Ассоциация онкологов России, Москва 2014г;
8. Журнал Онкоурология 2005г-2011г. Ежеквартальный научно-практический журнал.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response totreatment in solid tumors (RECIST Guidelines) // J Natl Cancer Inst. 2000. v. 92 p. 205–16.