

Утверждено: Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"	Утверждено: Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"	Утверждено: Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов"	Утверждено: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
_____	_____	_____	_____
м.п.	м.п.	м.п.	м.п.

Клинические рекомендации

Рак предстательной железы

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С61

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202____ г.

Разработчики клинических рекомендаций:

1. Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов"
2. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
3. Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
4. Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"

«Одобрено на заседании научно-практического совета
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Оглавление

Список сокращений	5
Термины и определения	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.5.1. Классификация МКБ-0: гистологическая классификация опухолей предстательной железы, ВОЗ 2022	11
1.5.2. Стадирование	12
1.5.3. Оценка степени злокачественности рака предстательной железы	14
1.5.4. Рекомендации по проведению морфологического исследования при различных видах вмешательств на предстательной железе	18
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	22
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	23
2.1. Жалобы и анамнез	24
2.2. Физикальное обследование	24
2.3. Лабораторные диагностические исследования	25
2.4. Инструментальные диагностические исследования	31
2.5. Иные диагностические исследования	37
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	44
3.1. Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)	44

3.2. Активное наблюдение	46
3.3. Хирургическое лечение	49
3.3.1. Радикальная простатэктомия	49
3.3.2. Тазовая лимфаденэктомия	50
3.3.3. Тазовая лимфаденэктомия с определением сторожевых лимфоузлов	52
3.3.4. Невосберегающая радикальная простатэктомия	53
3.3.5. Радикальная простатэктомия у пациентов с РПЖ с лимфогенными метастазами	53
3.3.6. Неоадьювантная антиандрогенная терапия	54
3.3.7. Осложнения хирургического лечения пациентов с РПЖ	54
3.3.8. Спасительная простатэктомия	55
3.3.9. Орхиэктомия	56
3.4. Лучевая терапия	57
3.4.1. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)	58
3.4.2. Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)	65
3.5. Лекарственная терапия	70
3.5.1. Факторы прогноза выживаемости пациентов РПЖ с впервые выявленным метастатическим РПЖ	70
3.5.2. Гормональная терапия первой линии	70
3.5.3. Комбинированная терапия	78
3.5.4. Локальное лечение первичной опухоли при впервые выявленном метастатическом заболевании	85
3.5.5. Метастаз-направленная терапия	86
3.5.6. Рекомендации по терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ	86
3.5.7. Лечение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)	89
3.5.7.1. Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ	89
3.5.7.2. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ	92
3.5.7.3. Терапия первой линии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ	93
3.5.7.4. Терапия второй линии при мКРРПЖ	97
3.6. Мониторинг лечения	108
3.6.1. Симптоматическая терапия: обезболивание	113
3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком предстательной железы	113
3.8. Диетотерапия	115

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	116
4.1. Пререабилитация	117
4.2. I этап реабилитации при хирургическом лечении	117
4.3. II этап реабилитации при хирургическом лечении	118
4.4. III этап реабилитации при хирургическом лечении	119
4.5. Реабилитация при лучевой терапии	119
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	120
6. Организация оказания медицинской помощи	123
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	127
8. Критерии оценки качества медицинской помощи	127
Список литературы	129
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	173
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	177
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг	180
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	189
Приложение В. Информация для пациента	190
Приложение Г1. Анкета IPSS	191
Приложение Г2. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG	195
Приложение Г3. Шкала Карновского	196
Приложение Г4. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)	197

Список сокращений

- АДТ – андроген-депривационная терапия
БТ – брахитерапия
ВУ – время удвоения
ГКСФ – колониестимулирующий фактор
ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИ – доверительный интервал
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ИГТ – интермиттирующая гормонотерапия
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
КТ – компьютерная томография
ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатические узлы
ЛФК – лечебная физкультура
МАБ – максимальная андрогенная блокада
МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НСАА – нестероидные антиандрогены
ОЗМ – острая задержка мочеиспускания
оПСА – общий простатспецифический антиген
ПГТ – постоянная гормонотерапия
ПСА – общий простатоспецифический антиген
ПСМА – простатический специфический мембранный антиген
ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РАРП – роботассистированная радикальная простатэктомия
РПЖ – рак предстательной железы
РПЭ – радикальная простатэктомия

свПСА – свободный простатспецифический антиген
СЛУ – сторожевой лимфоузел
СОД – суммарная очаговая доза
ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия
ТПИ – трансректальное пальцевое исследование
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР – трансуретральная резекция предстательной железы
УД – уровень доказательности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия
ERAS (early rehabilitation after surgery) – ранняя реабилитация после операции
ESMO – European Society of Medical Oncology (Европейское Общество Медицинской Онкологии)
IGRT – Image Guided Radiation Therapy (лучевая терапия, ориентированная на положение простаты в режиме реального времени)
IMRT – Intensive Modulated Radiation Therapy (лучевая терапия с модуляцией интенсивности)
MCBS – Magnitude of Clinical Benefit Scale (шкала оценки масштаба клинической пользы)
PCPT – Prostate Cancer Prevention Trial (исследование по профилактике рака простаты)
PHI – Prostate Health Index (индекс здоровья простаты)

Термины и определения

Андроген-депривационная терапия – хирургическая или медикаментозная кастрация путем применения агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**)

Брахитерапия (внутриклеточная лучевая терапия) – имплантация радиоактивных источников в ткань предстательной железы.

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

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

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

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

Пререабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Простатоспецифический антиген (ПСА) – белок-онкомаркер, который указывает на возможное наличие злокачественного новообразования предстательной железы.

Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР) – эндоскопическая операция, подразумевающая удаление ткани предстательной железы посредством инструмента, проведенного через мочеиспускательный канал.

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Влияние алиментарных факторов и лекарственных препаратов на риск развития РПЖ

Алкоголь	Злоупотребление алкогольными напитками, также как и полный отказ от последних ассоциирован с повышенным риском выявления и смерти от РПЖ [6]
----------	--

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

Таблица 2. Влияние других факторов на риск развития РПЖ

Облысение	Ассоциировано с повышенным риском смерти от РПЖ [19]
Гонорея	Достоверная корреляция с увеличением выявления РПЖ [20]
Работа по ночам	Повышенный риск выявления РПЖ [21]
Профессиональная лучевая нагрузка (пилоты авиации)	Повышенный риск выявления РПЖ [22]
Активные курильщики	Повышение риска смерти от РПЖ [23]

Вазэктомия	Не ассоциирована с повышением риска возникновения РПЖ [24]
Ацетилсалициловая кислота и НПВС	Разноречивые данные о влиянии приема ацетилсалициловой кислоты и НПВС на риск возникновения РПЖ [25, 26]
Ультрафиолетовое излучение	Уменьшает риск возникновения РПЖ [27]
Циркумцизия	Уменьшает риск возникновения РПЖ [28]
Частота эякуляции (≥ 21 раз в месяц по сравнению с 4–7 раз в месяц)	Частая эякуляцию способствует снижению риска возникновения РПЖ на 20 % [29]

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

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

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [30]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 гг. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108 % и на 102 % – для чернокожих американцев. В Российской Федерации заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России (стандартизованный показатель заболеваемости) РПЖ занимает первое

место – 53,33 на 100 тыс. населения, что соответствует 18,5 % от всех диагностированных новообразований у мужчин, опухоли трахеи, бронхов, легкого (14,1 %) [31]. Так, в 2023 г. впервые выявлено 58 847 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель составил 50,33 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2013 по 2023 гг. – 46,3 %. Смертность от РПЖ в России увеличилась в течение последних 10 лет на 18,1%. В 2013 г. в России от РПЖ умерло 11 111 мужчин в 2023 году 13 653 человека. Стандартизованный показатель смертности также за последние 10 лет увеличился с 16,72 на 100 тыс. населения в 2013 году до 20,8 на 100 тыс. населения в 2023. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2024 г., метастатический РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,1% пациентов. Местнораспространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 14,2% пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 57,3% пациентов [32].

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

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (далее – МКБ-10) рак предстательной железы имеет код **C61** – Злокачественное новообразование предстательной железы.

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

1.5.1. Классификация МКБ-0:

гистологическая классификация опухолей предстательной железы, ВОЗ 2022

[3,4]:

Эпителиальные опухоли предстательной железы

Железистые опухоли предстательной железы

Цистаденома предстательной железы 8440/0

Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН) 8148/2

Внутрипротоковая (интрадуктальная) карцинома 8500/2

Ацинарная аденокарцинома 8140/3

– Подтипы:

- Перстневидноклеточный 8490/3
- Плеоморфный гигантоклеточный 8140/3
- Саркоматоидный 8572/3
- ПИН-подобный 8140/3

Протоковая аденокарцинома 8500/3

Нейроэндокринная карцинома предстательной железы, связанная с лечением 8574/3

Плоскоклеточные опухоли предстательной железы

Плоскоклеточная карцинома 8070/3

Аденоплоскоклеточная карцинома 8560/3

Аденокистозная (базально-клеточная) карцинома 8147/3

Мезенхимальные опухоли, характерные только для предстательной железы

Стромальные опухоли предстательной железы

Стромальная опухоль предстательной железы с неопределенным потенциалом злокачественности 8935/1

Стромальная саркома предстательной железы 8935/3

1.5.2. Стадирование

Стадирование РПЖ осуществляют в соответствии с классификацией TNM (UICC 8-го пересмотра (2017 г.)). Гистологическое подтверждение опухоли обязательно. Приведенная классификация применима только для аденокарцином (ацинарная, протоковая) и плоскоклеточных карцином. Уротелиальный рак предстательной железы классифицируют как опухоль уретры. Стромальную саркому и любые типы сарком предстательной железы стадируют по классификации TNM для сарком.

Клиническая стадия первичной опухоли

T – первичная опухоль:

- Tx – недостаточно данных для определения первичной опухоли;
- T0 – первичная опухоль не определяется;
- T1 – неопределяемая клинически опухоль (не пальпируется и не визуализируется):

- T1a – опухоль случайно выявлена при гистологическом исследовании после ТУР и занимает не более 5 % резецированной ткани;

- T1b – опухоль случайно выявлена при гистологическом исследовании после ТУР и занимает более 5 % резецированной ткани;

- T1c – опухоль выявлена при пункционной биопсии предстательной железы (выполненной в связи с повышением уровня ПСА);

T2 – пальпируемая опухоль, локализованная в предстательной железе:

– T2a – опухоль занимает <50 % одной доли;

– T2b – опухоль занимает >50 % одной доли;

– T2c – опухоль вовлекает обе доли предстательной железы;

T3 – опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы¹:

– T3a – опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон), включая микроскопическое вовлечение шейки мочевого пузыря;

– T3b – опухоль прорастает в семенные пузырьки;

T4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани, кроме семенных пузырьков (шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенку таза).

pT – патоморфологическая стадия первичной опухоли

pT1 – не применима;

pT2 – опухоль ограничена капсулой предстательной железы, субстадирование не применимо²;

pT3 – опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы²:

pT3a – опухоль распространяется за пределы капсулы ПЖ с одной или двух сторон, включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря;

pT3b – опухоль врастает в мышечную стенку одного или двух семенных пузырьков;

pT4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани, кроме семенных пузырьков (шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенку таза).

N – регионарные лимфатические узлы³:

– Nx – недостаточно данных для определения статуса лимфатических узлов;

– N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

– N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы⁴:

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

Комментарии к сноскам:

¹Инвазия опухоли в верхушку или в «капсулу» предстательной железы (но не за пределы «капсулы») классифицируют как T2, но не как T3.

²Опухоль, локализованная в пределах предстательной железы, но с интрапростатическим позитивным хирургическим краем расценивается как pT2, R+.

³Регионарные лимфатические узлы – лимфатические узлы в полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Латеральность лимфатического узла не влияет на категорию N. Метастазы размером менее 0,2 см могут быть обозначены pNmi.

⁴При наличии метастазов более чем в одной локализации, стадируют наибольшей категорией, M1c.

1.5.3. Оценка степени злокачественности рака предстательной железы

Для оценки ацинарной и протоковой аденокарциномы предстательной железы применяется система градации, предложенная Д. Глисоном [3,5]. Следует отметить, что оценка степени злокачественности не проводится после проведения неoadъювантной гормональной или лучевой терапии.

Система Глисона основана на архитектурной дифференцировке опухоли и включает пять паттернов с убывающей степенью дифференцировки. В биопсийном материале сумма Глисона формируется из баллов наиболее распространённого и наиболее злокачественного компонентов. Согласно классификации ВОЗ [3], учитывается наиболее злокачественный компонент, если он превышает 5% площади. Например, если преобладающий паттерн — 4, а компонент 3 занимает >5%, сумма составит 4+3=7. Если присутствует даже минимальный участок паттерна 5, сумма будет 4+5=9 [3,5].

При анализе операционного материала учитываются два наиболее распространённых паттерна, каждый из которых должен занимать не менее 5% объёма опухоли. При наличии менее выраженного, но более злокачественного компонента (паттерн 5), его следует указать как третичный компонент, независимо от его количества.

В случае, если опухоль представлена только одним архитектурным паттерном, его балл удваивается.

Морфологическая оценка проводится преимущественно при малом увеличении (4× или 10×), чтобы избежать гипердиагностики паттернов 4 и 5. При необходимости уточнения структуры возможно использование объективов с увеличением 20× или 40×.

Баллы 1 и 2 по Глисона не рекомендуются для использования при трепан-биопсии и крайне ограниченно могут применяться в операционном материале.

Морфологические критерии паттернов по Глисона:

3 балла: мелкие дискретные железы, инфильтрирующие строму между нормальными ацинусами. Допускается умеренная вариабельность форм. Наличие единичных нечётко оформленных желез (в том числе при тангенциальных срезах) не требует повышения балла.

4 балла: слившиеся мелкоацинарные железы, криброзные структуры без комедо-некрозов, гломерулоидные структуры. Характерна нечеткость границ и утрата просветов.

5 баллов: отсутствие железистой дифференцировки. Солидные пласты, тяжи или отдельные клетки. Включает комедокарциномы папиллярного, криброзного или солидного типов [3].

Редкие морфологические подтипы (атрофический, псевдогиперпластический, микрокистозный, пенистоклеточный, муцинозный/коллоидный) следует оценивать исходя из архитектуры, без учёта дополнительных морфологических особенностей. Перстневидноклеточный, плеоморфный гигантоклеточный и саркоматоидный подтипы всегда соответствуют 5 баллам. ПИН-подобный вариант обычно оценивается на 3 балла [3,5].

Интрадуктальная карцинома

Интрадуктальная карцинома является неблагоприятным морфологическим признаком, ассоциированным с высокой суммой Глисона, экстрапростатическим распространением, позитивными краями резекции, метастазами в лимфатические узлы, рецидивом и снижением выживаемости. Наличие интрадуктальной карциномы является независимым фактором неблагоприятного прогноза и должно учитываться при выборе тактики лечения. При выявлении интрадуктальной карциномы целесообразно рассматривать более агрессивные опции терапии [3].

Множественные опухолевые узлы

При выявлении в материале радикальной простатэктомии отчётливо отдельных опухолевых узлов разного морфологического строения, для каждого узла должна быть

определена отдельная сумма Глисона. Доминантным считается узел с наивысшей суммой баллов [3].

Иммуногистохимическое исследование в диагностике РПЖ

В сомнительных случаях, при наличии подозрения на аденокарциному, рекомендуется использование иммуногистохимической панели, включающей:

- маркёры базального слоя (p63, CK5/6 или 34βE12), которые отсутствуют в злокачественных железах;
- AMACR (P504S) — маркёр, экспрессируемый при большинстве ацинарных аденокарцином предстательной железы.

Группы градаций на основе индекса Глисона (ISUP 2014, одобрено ВОЗ 2016)

Многочисленные исследования подтвердили различие в клиническом прогнозе между сочетаниями 3+4 и 4+3 при одинаковой сумме Глисона [3]. В 2014 году предложена новая система прогностических групп (grading groups), основанная на корреляции суммы Глисона с пятилетней выживаемостью без биохимического рецидива, одобренная ВОЗ в 2016 году (табл. 3, 4).

Таблица 3. Определение прогностической группы аденокарциномы предстательной железы

Прогностическая группа	Сумма Глисона
1 группа	6 и менее
2 группа	3+4=7
3 группа	4+3=7
4 группа	8
5 группа	9 и 10

Таблица 4. Пятилетняя выживаемость без ПСА-рецидива в прогностических группах

<i>Группа</i>	<i>Глисона</i>	<i>5-летняя выживаемость без ПСА-рецидива</i>	<i>95% доверительный интервал</i>
1	3+3=6	97,5%	97.0% - 98.0%
2	3+4=7	93,1%	92.4% - 93.8%
3	4+3=7	78,1%	76.0% - 80.1%
4	4+4=8	63,6%	59.1%-67.7%
5	9 – 10	48,9%	44.1% - 53.5%

С учетом клинического стадирования по TNM, дифференцировки опухоли по шкале Глисона и обновленной градации ISUP, а также с применением других дополнительных клиничко-морфологических параметров (уровня простатического специфического антигена (ПСА) и процента позитивных биопсийных столбиков, верифицированных по результатам биопсии предстательной железы), предложена классификация РПЖ по стадиям (таблица 5) и группам риска прогрессирования (таблица 6).

Таблица 5. Классификация по стадиям

Стадия	I	IIa	IIb	III	IV
Классификатор	T1a-T2aN0M0, ISUP-1 (Глисон 6)	T1a- T2bN0M0, ISUP-2	T1a- T2cN0M0, ISUP-3-5	T3a- T3bN0M0	T4N0M0 Любая T, N1, Любая T, M1

Таблица 6. Классификация неметастатического РПЖ по группам риска

Риск	Описание		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА <10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА ¹ < 0,15 нг/мл/см ³		
Низкий	T1–T2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет один и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	Имеет все перечисленное: <ul style="list-style-type: none"> • Один фактор промежуточного риска • Группа градации 1–2 • <50% позитивных столбцов (<6 из 12 столбцов)
		Неблагоприятный	Имеет ≥1 из перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • 2–3 фактора промежуточного риска • Группа градации 3 • ≥ 50% позитивных столбцов (≥ 6 из 12 столбцов)
Высокий	Имеет ≥1 из перечисленных факторов риска, но не соответствует критериям очень высокого риска <ul style="list-style-type: none"> • T3-T4 • Группа градации 4–5 • ПСА > 20 нг/мл 		
Очень высокий	Имеет ≥ 2 факторов риска <ul style="list-style-type: none"> • T3-T4 • группа градации 4–5 • ПСА > 40 нг/мл 		

¹ Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ.

1.5.4. Рекомендации по проведению морфологического исследования при различных видах вмешательств на предстательной железе

[407, 409, 410-412]

Трепан-биопсия предстательной железы

Биоптаты ткани предстательной железы должны быть незамедлительно помещены в отдельные флаконы с 10% нейтральным забуференным формалином, не допуская их высыхания. Каждый флакон маркируется в соответствии с картированием. Допускается помещение не более двух биоптатов в один флакон, предпочтительно — по одному.

Материал необходимо уложить в один слой, максимально ровно, в одной плоскости, чтобы обеспечить полноценное представление столбика в срезе.

При микроскопическом исследовании для каждого столбика указываются:

- длина столбика (при возможности);
- гистологический тип опухоли (ацинарная, протоковая карцинома);
- сумма баллов по системе Глисона;
- степень вовлечённости столбика (в процентах и/или в мм);
- наличие периневральной и/или лимфоваскулярной инвазии;
- признаки экстрапростатического распространения (если определимо);
- наличие инвазии в семенные пузырьки (если определимо);
- наличие высокой ПИН и/или интрадуктальной карциномы;
- воспалительные изменения (острые и/или хронические);
- иные значимые морфологические изменения.

В заключении необходимо указать итоговую сумму Глисона и прогностическую группу (ISUP/ВОЗ 2016).

Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР)

Фрагменты ткани помещаются в 10% нейтральный забуференный формалин в объёме, превышающем объём ткани не менее чем в 20 раз. При возможности фиксируется масса и/или количество фрагментов. Кусочки укладываются в кассеты в один слой без наложения. Если масса материала ≤ 12 г — исследуется весь объём. При массе > 12 г — дополнительно отбирается по 1–2 г на каждые последующие 5 г ткани. В случае верификации карциномы осуществляется доисследование оставшегося материала из влажного архива.

При выявлении опухоли в заключении указываются:

- гистологический тип опухоли;
- сумма баллов по системе Глисона;
- доля опухоли ($\leq 5\%$ или $> 5\%$);
- наличие высокой ПИН и/или интрадуктальной карциномы;
- наличие периневральной и/или лимфоваскулярной инвазии;
- прогностическая группа (ISUP/ВОЗ 2016).

Аденомэктомия (простая позадилоная простатэктомия)

Удалённый материал измеряется в трёх плоскостях и взвешивается. Для гистологического исследования отбираются не менее 8–10 фрагментов из различных участков узла. При обнаружении аденокарциномы исследуется весь оставшийся материал из влажного архива.

При наличии опухоли указываются:

- гистологический тип и подтип опухоли;
- сумма баллов по системе Глисона;
- доля опухоли ($\leq 5\%$ или $> 5\%$);
- наличие высокой ПИН и/или интрадуктальной карциномы;
- наличие перинеуральной и/или лимфоваскулярной инвазии;
- прогностическая группа (ISUP/ВОЗ 2016).

Радикальная простатэктомия (РПЭ)

Простата измеряется в трёх измерениях (ширина, длина, толщина). Оценивается поверхность, включая наличие дефектов капсулы. Вся поверхность органа окрашивается краской до вырезки, с использованием различных цветов для левой и правой долей, а также отличного цвета для дефектов капсулы, что необходимо для последующей интерпретации статуса краёв резекции.

Материал фиксируется в 10% нейтральном забуференном формалине в течение не менее 24 часов. Простата и семенные пузырьки исследуются тотально.

При вырезке обеспечивается отдельная маркировка правой и левой долей с указанием последовательности: верхушка, уровни среза, основание, семенные пузырьки. Лимфатические узлы выделяются, маркируются, подсчитываются и дополнительно фиксируются.

В описании указываются:

- гистологический тип опухоли;
- сумма баллов по системе Глисона;
- наличие высокой ПИН и/или интрадуктальной карциномы;
- наличие перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии;
- наличие экстрапростатической инвазии (указывается её распространённость — фокальная или экстенсивная);
- наличие инвазии в семенные пузырьки;

- статус краёв резекции: наличие, протяжённость, характер (интрапростатический или экстрапростатический), локализация.

Позитивный край резекции диагностируется только при наличии окрашенной поверхности. По определению это наличие опухолевых желез в маркировочной краске.

Фокальная экстрапростатическая инвазия определяется при:

- обнаружении опухолевых ацинусов в жировой ткани;
- распространении опухоли менее чем на одно поле зрения при большом увеличении;
- радиальном расстоянии до капсулы $<0,75$ мм.

Врач-патологоанатом указывает метод, по которому сделан вывод об экстрапростатической инвазии. Экстенсивной считается инвазия, превышающая указанные критерии.

Инвазией в семенные пузырьки считается прорастание опухоли в мышечную оболочку свободной части семенных пузырьков.

При исследовании лимфатических узлов указывается:

- общее количество исследованных лимфоузлов;
- распределение по анатомическим группам (согласно маркировке);
- количество поражённых узлов в каждой группе;
- наличие/отсутствие экстракапсулярного распространения опухоли.

В заключении приводятся: тип опухоли, сумма Глисона, прогностическая группа (ISUP/ВОЗ 2016), статус хирургических краёв, степень экстрапростатического распространения, наличие метастазов, категория pTN (в соответствии с TNM-классификацией).

Для стадирования аденокарциномы простаты рекомендовано использовать систему TNM. Символ «р» - указывает на патологическую классификацию, которая основана на данных макро- и микроскопического исследования операционного материала. Согласно консенсусу ISUP, AJCC/UICC, система pTNM используется после хирургического удаления опухоли и основывается на микроскопическом определении анатомического распространения опухоли, радикальности удаления.

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

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

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

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

Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг, приведены в приложении А3.

Критерии установления диагноза/состояния:

1. *данные анамнеза,*
2. *данные физикального обследования,*
3. *данные лабораторных исследований,*
- 4) *данные инструментального обследования,*
- 5) *данные патолого-анатомического исследования тканей предстательной железы.*

Клинический диагноз основан на результатах анализов:

1. *физикальное обследование (трансректальное пальцевое исследование (ТПИ)) позволяет выявить подозрительное образование предстательной железы;*
2. *лабораторные исследования могут выявить повышенный уровень сывороточных онкомаркеров (простатоспецифический антиген (ПСА), индекс здоровья простаты и т.д.);*
3. *заключение патолого-анатомического исследования биопсийного материала (биопсия предстательной железы);*
4. *данные лучевых методов диагностики позволяют корректно стадировать заболевание.*

Определение распространенности опухолевого процесса (стадирование)

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

Основные прогностические факторы, определяющие стадию опухолевого процесса:

1. *уровень ПСА;*
2. *сумма баллов по шкале Глисона;*
3. *клиническая стадия по данным пальцевого ректального обследования и лучевых методов диагностики.*

На основе комбинации данных прогностических факторов разработаны таблицы и номограммы, с высокой точностью предсказывающие вероятность патоморфологической стадии опухоли. Наибольшую популярность получили таблицы Партина (Partin) и номограммы Катмана (Kattan) [101–103].

Кроме основных, используют дополнительные факторы прогноза:

1. перинеуральную инвазию опухоли;
2. число позитивных биоптатов;
3. процент рака в биопсийных столбиках;
4. протяженность рака в биопсийных столбиках.

2.1. Жалобы и анамнез

Как правило, на ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как чаще всего поражаются периферические отделы предстательной железы. При новообразовании предстательной железы появляются симптомы, которые можно разделить на три группы:

1. симптомы инфравезикальной обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, стрессовое недержание мочи;
2. симптомы, связанные с местным прогрессированием опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боль в надлобковой области и промежности;
3. симптомы, связанные с отдаленными метастазами: боль в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отек нижних конечностей (лимфостаз), параплегия (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение трансректального пальцевого исследования (ТПИ) пациентам с подозрением на РПЖ с целью установки диагноза и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. [320, 343].

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

Комментарии: *ТПИ* позволяет выявить РПЖ в периферических отделах при объеме узлов не менее 0,2 мл. Проведение этого обследования для скрининга у

бессимптомных мужчин приводит к выявлению РПЖ только в 0,1–4 % случаев [34, 35]. ТПИ влечет клинически значимое повышение уровня ПСА [36].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Мужчинам** при подозрении на РПЖ (мужчины с наличием симптомов нарушения мочеиспускания, мужчины старше 50 лет, мужчины старше 45 лет с наличием семейного анамнез) **рекомендуется** исследование уровня ПСА общего в крови для определения группы прогноза, методов диагностики и выбора тактики лечения [40,321-322, 344-345, 350].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: ПСА – калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками предстательной железы. Это не опухолеспецифический, а органоспецифический маркер, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при ДГПЖ и хроническом простатите. Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ), биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция (ТУР), аденомэктомия) также приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Средним нормальным уровнем ПСА считают 2,5 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркера: в возрасте 40–49 лет – 0–2,5 нг/мл, 50–59 лет – 0–3,5 нг/мл, 60–69 лет – 0–4,5 нг/мл, 70–79 лет – 0–6,5 нг/мл [37]. Терапия финастеридом** у пациентов с ДГПЖ приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл [38]. Тем не менее, не существует дискриминационного уровня ПСА крови, полностью исключающего риск выявления РПЖ. Так, по данным литературы, риск выявления РПЖ у мужчин с уровнем ПСА менее или равным 4 нг/мл варьирует в зависимости от значения ПСА [39] (табл. 7).

Таблица 7. Частота выявления РПЖ при биопсии в зависимости от уровня ПСА (результаты исследования PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial))

ПСА, нг/мл	Риск РПЖ	Риск верификации умеренно- или низкодифференцированной опухоли (Глисон \geq 7)
0,0–0,5	6,6	0,8

0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

При показателе ПСА 2,5–10,0 нг/мл у большинства пациентов (75 %) диагностируют ДГПЖ, при уровне ПСА выше 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ [40]. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ [41].

В 2006 г. на основании результатов крупного исследования, включавшего 9459 мужчин, продемонстрировано, что дискриминационный уровень ПСА 4 нг/мл не является адекватным, и введены его возрастные нормы (табл. 8) [42]. Также показано, что снижение дискриминационного уровня ПСА приводит к «ненужным» биопсиям и увеличению диагностики клинически незначимого рака. Таким образом, у мужчин старше 60 лет общепризнанным дискриминационным уровнем ПСА является 2,5 нг/мл. В таблице 8 приведено среднее нормальное значение, тогда как пороговым значением для принятия решения о выполнении биопсии является 2,5.

Таблица 8. Средние значения ПСА на основании результатов исследования PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)

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

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

1. плотность – отношение уровня ПСА к объему предстательной железы (в см³), вычисленному по данным (ТРУЗИ). Для РПЖ более характерна плотность >0,15 [43, 44];

2. плотность переходных зон – отношение уровня ПСА к объему переходных зон предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ. Для РПЖ характерна плотность переходных зон >0,35 [45, 46];

3. молекулярные формы (фракции) – отношение уровня свободного простатспецифического антигена (свПСА) к уровню общего простатспецифического антигена (оПСА). Для РПЖ более характерно отношение $<0,1$. Так, у мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл и плотностью ПСА $<0,1$ РПЖ верифицирован в 56 % случаев, а у мужчин с плотностью ПСА $>0,25$ [47].

4. скорость прироста ПСА – увеличение уровня ПСА в течение определенного времени. При увеличении концентрации ПСА более чем на 0,35 нг/мл в год возрастает вероятность РПЖ [48].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: модификации, повышающие специфичность ПСА-диагностики раннего РПЖ, применяют не только для первичной диагностики, но и для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы у мужчин с отсутствием данных о РПЖ при первичной биопсии [49].

- Помимо основного теста для ранней диагностики РПЖ исследование уровня ПСА в крови также **рекомендовано** для стадирования опухолевого процесса и мониторинга пациентов после проведенного местного лечения или в процессе системного лечения [50–55].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендовано** исследование уровня антигена рака предстательной железы 3 (РСА3) в моче с целью решения вопроса о повторной биопсии после отрицательного результата проведенного патолого-анатомического исследования первичной биопсии предстательной железы при сохраняющемся повышенном уровне общего ПСА [56–59, 351].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: РСА3 является длинной некодирующей РНК, которую определяют в моче после пальцевого ректального массажа предстательной железы. Определение экспрессии РСА3 позволяет повысить точность диагностики РПЖ по сравнению с определением лишь общего ПСА или его фракций (общий, свободный, соотношение) [56–59]. Показатель РСА3 может применяться вместе с ПСА и другими клиническими факторами риска в номограммах или других системах стратификации риска для принятия решения о проведении первичной или повторной биопсии [60]. Применение РСА3 в качестве средства мониторинга при активном наблюдении пока не подтверждено.

Экономическая эффективность данной методики в России требует дополнительной оценки. Наибольшей диагностической значимостью тест обладает в когорте пациентов с общим ПСА 2-10 нг/мл при уточняющей диагностике после отрицательного результата первой биопсии; его можно рассматривать как дополнение к биохимическому тесту определения индекса здоровья простаты (PHI – prostate health index) в этой конкретной группе пациентов в случае получения значения PHI, относящегося к диапазону промежуточных значений [404-406, 423-425].

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование предстательной железы с целью оценки общего состояния и определения функциональной переносимости дальнейших лечебно-диагностических мероприятий выполнить общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) и общий (клинический) анализ мочи, при подозрении на инфекцию мочевых путей - выполнить микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы [463-466, 472-476].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Применение индекса здоровья простаты

- **Рекомендовано** определение индекса Prostate Health Index (PHI) пациентам с отрицательным («нормальным») трансректальным пальцевым исследованием (наличие тугоэластичной гомогенной ткани простаты при пальпации при отсутствии болевой реакции, и при отсутствии очагов уплотнения и/или иных изменений консистенции) и значением ПСА от 2 до 10 нг/мл при принятии решения о выполнении первичной, а также повторной биопсии предстательной железы [318, 319, 345-347].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)).

Комментарии: *определение индекса PHI успешно используют в клинической практике для оптимизации клинической чувствительности и специфичности при определении вероятности наличия РПЖ в диапазоне оПСА от 2 до 10 нг/мл и отрицательном («нормальном») результате трансректального пальцевого исследования. Индекс PHI – расчетный показатель, формула которого объединяет значения трех сывороточных тестов: оПСА, свПСА и -2проПСА. -2проПСА является изоформой свПСА и концентрируется в ткани периферической зоны предстательной железы. В ходе*

мультицентрового проспективного исследования было показано, что использование РНІ позволяет избежать до 20 % так называемых «необязательных» биопсий. Показана корреляция величины РНІ со степенью злокачественности (агрессивности) РПЖ по шкале Глисона.

В ходе многоцентрового проспективно-ретроспективного исследования были определены клиническая чувствительность и специфичность РНІ с разными пороговыми значениями (табл. 9).

Таблица 9. Клиническая чувствительность и специфичность выявления рака предстательной железы для различных пороговых значений индекса здоровья простаты (РНІ) у мужчин с отрицательными результатами пальцевого ректального обследования*

Клиническая чувствительность %	Калибровка Hybritech		Калибровка ВОЗ	
	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность, %	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность %
99	17,78	8,7	19,96	8,4
98	18,44	10,5	20,57	9,8
95	21,13	18,2	23,45	16,1
90	23,82	30,4	26,93	28,3
88	25,00	33,6	28,09	31,8
85	26,34	38,8	29,98	40,2
80	27,58	45,1	31,57	45,1
75	29,25	49,3	33,34	50,7
70	30,44	54,2	35,01	55,6
65	31,69	58,0	36,90	59,8
60	33,98	66,1	38,79	66,1
55	36,22	72,7	40,63	71,3
50	37,63	75,2	42,76	76,6
45	39,34	80,1	45,03	80,8
40	42,14	84,6	46,97	82,5
35	45,11	88,1	50,94	88,1

*При определении оПСА и свПСА использовались калибраторы Hybritech и ВОЗ.

Также показана корреляция индекса РНІ с вероятностью наличия РПЖ: чем выше значение РНІ, тем выше риск наличия РПЖ (табл. 10).

Таблица 10. Вероятность (оценка риска) наличия рака предстательной железы в зависимости от значения индекса здоровья простаты (РНІ) у пациентов с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл и от 1,6 до 7,8 нг/мл*

Калибровка Hybritech			Калибровка ВОЗ		
Диапазон значений РНІ	Вероятность рака, %	95% ДИ	Диапазон значений РНІ	Вероятность рака, %	95 % ДИ
0–21	8,4	1,9–16,1	0–23	8,7	2,0–17,0
21–40	21,0	17,3–24,6	23–45	20,6	17,1–24,1
40+	44,0	36,0–52,9	45+	43,8	35,8–52,2

Примечание. ДИ – доверительный интервал. *При определении ПСА и свПСА использовали калибровку Hybritech и ВОЗ.

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

- **Рекомендовано** применение дополнительных лабораторных исследований у пациентов с отрицательным («нормальным») ТПИ и значением ПСА от 2 до 10 нг/мл при принятии решения о выполнении первичной, а также повторной биопсии [62].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *дополнительным лабораторным исследованием является исследование следующих показателей сыворотки крови: исследование уровня простатспецифического антигена свободного в крови, проПСА, а также исследование уровня калликреинового пептида 2. При обследовании 161 пациентов с РПЖ, которым выполнили радикальную простатэктомию (РПЭ), уровень калликреинового пептида 2 достоверно различался у пациентов с локализованным или местнораспространенным РПЖ [61]. Ряд исследований указывает, что исследование уровня калликреинового пептида 2 позволяет избежать большого количества «ненужных» биопсий, при этом не упуская значимого количества низкодифференцированного РПЖ [62].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ определение активности щелочной фосфатазы в крови с целью выявления косвенного признака метастатического поражения скелета [112].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которое выявляют у 70% пациентов с генерализацией процесса.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на РПЖ (наличие подозрительного образования в предстательной железе при ТПИ или повышенный уровень ПСА) рекомендовано выполнение ультразвукового исследования предстательной железы трансректального (ТРУЗИ) (А04.21.001.001) с целью выявления патологических участков в предстательной железе и повышения точности биопсии предстательной железы, а также УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи (А04.28.002.005) [64, 95, 323, 348, 468].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *ультразвуковая картина РПЖ разнообразна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ - гипозхогенные зоны в периферических отделах предстательной железы - используется для прицельной биопсии вместе с систематической биопсией, однако дает как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты [63]. Новые ультразвуковые методы/режимы (компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной, внутривенное контрастирование) повышают точность диагностики РПЖ при самостоятельном использовании или применении в рамках мультипараметрического ТРУЗИ за счет выявления клинически значимого РПЖ при прицельной биопсии. Новые ультразвуковые методы могут использоваться при диагностике РПЖ при аппаратной доступности, достаточной подготовке врача ультразвуковой диагностики и недоступности мМРТ [64,65].*

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на РПЖ выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мМРТ) органов малого таза в соответствии с актуальными рекомендациями комитета Pi-RADS [66, 69–71, 349, 350, 469].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: Проведение МРТ до биопсии предстательной железы может улучшить диагностическую точность последующей биопсии и/или позволит отказаться от нее. Чувствительность и специфичность МРТ для категорий PI-RADS ≥ 3 в выявлении РПЖ ISUP GG ≥ 2 составляют 96% и 43% (4484 пациента) для категорий PI-RADS ≥ 4 - 88% и 64% (5745 пациентов) [66]. По данным метаанализа 7 клинических испытаний высокого качества (2582 пациента), при сравнении систематической трансректальной биопсией под контролем ТРУЗИ, МРТ с последующей прицельной биопсией или без нее улучшает выявление клинически значимого РПЖ на 57% (95 % ДИ, 2–141 %), на 33 % (95 % ДИ, 23%-45%) потенциально сокращает количество биопсий и в 77% (95% ДИ, 60%-93%) приводит к сокращению количества необходимых точек взятия биопсии за одну процедуру [426]. мМРТ для выявления и оценки распространенности рака предстательной железы можно выполнять в любые сроки после биопсии [502].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РПЖ, имеющих симптомы нарушения мочеиспускания, проведение измерения скорости потока мочи (урофлоуметрии) и/или уретроцистоскопии и/или ретроградной уретрографии для решения вопроса об оптимальной тактике дальнейшего лечения [435-436].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии опухоли предстательной железы

- **Не рекомендовано** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение ТРУЗИ для определения распространенности первичной опухоли [94].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Стандартное ТРУЗИ имеет низкую точность в оценке распространенности РПЖ. Информативность новых ультразвуковых методов еще не изучена. Однако в случаях местного распространения РПЖ возможно выявление распространения опухоли в прямую кишку или мочевого пузыря, а также расширения верхних мочевых путей [323].

- **Рекомендовано** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение мМРТ предстательной железы в целях оценки распространенности первичной опухоли [98-100, 352].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *МРТ – более информативный метод диагностики экстрапростатической инвазии опухоли, Чувствительность и специфичность МРТ для выявления экстракапсулярной инвазии опухоли и вовлечения семенных пузырьков составили соответственно 0,57 (95 % ДИ: 0,49–0,64) и 0,91 (95 % ДИ: 0,88–0,93), и 0,58 (95 % ДИ: 0,47–0,68) и 0,96 (95 % ДИ: 0,95–0,97) - МРТ обладает высокой специфичностью, но плохой и гетерогенной чувствительностью [503]. Мультипараметрическая МРТ обладает низкой диагностической эффективностью для определения микроскопической экстракапсулярной инвазии опухоли, однако при увеличении протяженности участка инвазии опухоли в парапростатическую клетчатку частота определения последней возрастает. Так, частота диагностики экстракапсулярной инвазии РПЖ протяженностью менее 1 мм не превышает 14%. В то же время, при наличии экстракапсулярного распространения опухоли на протяжении более 3 мм, данный показатель увеличивается до 100 % [504].*

- **Не рекомендовано** выполнение компьютерной томографии (КТ) предстательной железы для оценки местной распространенности РПЖ [165].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *КТ органов малого таза менее информативна для оценки местной распространенности рака предстательной железы, чем МРТ, но КТ может назначаться для планирования дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).*

- Всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ промежуточного или высокого риска прогрессирования (согласно классификации) для определения состояния внутритазовых лимфатических узлов **рекомендовано** выполнение КТ или МРТ органов малого таза [104, 105, 330].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- Состояние лимфатических узлов (ЛУ) (стадия N) с применением МРТ малого таза, УЗИ/КТ органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства **рекомендовано** оценивать при планировании радикального лечения. У пациентов со стадией T2 или меньше, уровнем ПСА <20 нг/мл и суммой Глисона <6 вероятность наличия

метастазов в ЛУ не превышает 10 %, поэтому им **не рекомендовано** проводить стадирование поражения ЛУ [110, 165, 327, 437, 477-479].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *Состояние лимфатических узлов (ЛУ) (стадия N) следует оценивать при планировании радикального лечения.*

- Применение позитронной эмиссионной томографии всего тела, совмещённой с компьютерной томографией костей всего тела (ПЭТ-КТ) с 11С-холином (V09IX Прочие радиофармацевтические препараты для диагностики новообразований) **не рекомендовано** для рутинного применения при первичном стадировании у пациентов с РПЖ и для определения наличия лимфогенных метастазов ввиду наличия сопоставимой чувствительности по сравнению с мпМРТ [107, 108].

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

Комментарий: *ПЭТ-КТ с ПСМА (68 Ga или 18 F) обладает большей чувствительностью по сравнению с мпМРТ и ПЭТ-КТ с холином, однако лимфогенные метастазы небольших размеров могут оставаться недиагностированными [109, 329].*

Методы диагностики отдаленных метастазов

*Для диагностики отдаленных метастазов **используются** следующие методы:*

1. *сцинтиграфия скелета,*
2. *УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости,*
3. *рентгенография, КТ органов грудной клетки. Рекомендации по применению*

данных методов представлены ниже.

- В случае выявления неблагоприятных факторов, таких как ПСА более 20 нг/мл, наличие в биопсийном материале опухоли с градацией 4 или 5 по шкале Глисона (ISUP 2–5), а также пациентам с клиническими признаками костного метастазирования заболевания для выявления метастазов в костях (стадия М) **рекомендуется** проведение сцинтиграфии костей всего тела с ^{99m}Tc-Пирфотехом или ^{99m}Tc-Пирофосфатом (АТХ - V09BA Соединения технеция (^{99m}Tc)), дополненной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) отдельных костей при выявлении сомнительных в отношении метастатического поражения участков [110, 330, 470].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследование можно не проводить пациентам без клинических проявлений со стороны костной системы с уровнем ПСА <10 нг/мл. При наличии симптомов (боль в костях) рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию костей скелета не зависимо от уровня ПСА и дифференцировки опухоли [111].

- С целью подтверждения метастатического поражения костей у пациентов с РПЖ и сомнительными очагами повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) в случае невозможности выполнения ОФЭКТ области интереса и ПЭТ/КТ с галием (⁶⁸Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (¹⁸F)) **рекомендуется** КТ и/или МРТ анатомической области, соответствующей выявленным изменениям скелета [437-438].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** выполнять КТ органов брюшной полости для исключения отдаленных метастазов у пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования (с суммой по шкале Глисона >7, ПСА >20 нг/мл, местнораспространенными опухолями) [165].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с РПЖ, имеющим симптомы, подозрительные в отношении метастатического поражения головного мозга, **рекомендуется** МРТ головного мозга с в/в контрастным усилением для выявления метастазов. При противопоказаниях к МРТ показана КТ головного мозга с в/в контрастным усилением [439].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- При сомнительных результатах остеосцинтиграфии **рекомендовано** выполнение ПЭТ/КТ с галием (⁶⁸Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (¹⁸F)) или МРТ всего тела с целью уточнения распространенности опухолевого процесса [328].

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

- Пациентам с аденокарциномой предстательной железы и уровнем ПСА, не соответствующим распространенности опухолевого процесса, оцененной с помощью рутинных методов диагностики (КТ и/или МРТ органов брюшной, грудной полостей, полости таза и остеосцинтиграфия), **рекомендуется** выполнение ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (^{68}Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (^{18}F)) для дифференциальной диагностики опухолей различного гистогенеза и визуализации метастазов РПЖ. В случаях выполнения ПЭТ/КТ с любым из перечисленных трэйсеров до использования рутинных методов диагностики применение дополнительных методов визуализации не требуется [440-441, 470].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендовано** пациентам с неметастатическим РПЖ групп высокого и очень высокого риска для первичного стадирования опухолевого процесса использовать ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (^{68}Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (^{18}F)). ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (^{68}Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (^{18}F)) должна быть выполнена до старта любого противоопухолевого лечения. Проведение дополнительного стадирующего обследования, включая КТ органов грудной, брюшной полостей с контрастным усилением и остеосцинтиграфии, в этом случае не показано [495].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: по данным многоцентрового рандомизированного исследования, чувствительность ПЭТ/КТ с (^{68}Ga) ПСМА-11 на 28% выше, чем сочетания стадирующей КТ и остеосцинтиграфии [495].

- **Рекомендовано** пациентам, потенциально являющихся кандидатами для локального спасительного лечения биохимического рецидива после радикального лечения РПЖ для выявления источника повышенного уровня ПСА и оценки распространенности опухолевого процесса использовать ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (^{68}Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (^{18}F)) до старта любого противоопухолевого лечения [499,500].

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

Комментарий: в многоцентровом исследовании III фазы IAEA-PSMA, включившем 1198 пациентов с РПЖ, подвергнутых радикальному лечению и имевших растущий ПСА, ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 оказалась позитивной в 65,1% случаев: очаги поражения в простате или ее ложе выявлены в 13,7%, лимфоузлах – в 20,5%, метастазы – в 27,0% случаев. Частота позитивных исследований прямо коррелировала с уровнем ПСА ($p < 0,001$). Не выявлено взаимосвязи частоты позитивных исследований с суммой Глисона. Результаты ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 изменили исходный план лечения в 56,8% наблюдений [499].

В рандомизированном исследовании ПЭТ/КТ с ПСМА-1007 (^{18}F) у пациентов с рецидивом РПЖ после радикального лучевого лечения позволила идентифицировать опухолевые очаги за пределами простаты в 2 раза чаще, чем стандартное обследование и обеспечивала увеличение частоты визуализации источника повышенного ПСА с 67% до 87% [500].

2.5. Иные диагностические исследования

- При сохранении вероятности РПЖ по результатам одного из трех методов базисной диагностики (трансректальное пальцевое исследование, определение концентрации ПСА в сыворотке крови и ТРУЗИ) **рекомендовано** выполнение биопсии (мультифокальной) предстательной железы трансректальной пункционной под контролем ультразвукового исследования или трансперинеальной пункционной биопсии (мультифокальной) предстательной железы под контролем ультразвукового исследования с проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала для верификации диагноза РПЖ [74, 323, 324, 351].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: стандартная методика выполнения биопсии предстательной железы – биопсия (мультифокальная) предстательной железы трансректальная пункционная под контролем ультразвукового исследования [72, 73]. Для выполнения ТРУЗИ чаще всего применяют ректальный датчик с частотой 5,0–8,5 МГц. Стандартная биопсийная игла имеет диаметр 18 G и позволяет забирать столбик ткани длиной 15–20 мм. Стандартная техника биопсии подразумевает забор материала билатерально от верхушки к основанию железы. Выполнение секстантной биопсии не является более

приемлемым. Необходимо выполнять 12-точечную биопсию (это минимальное количество точек). Биопсия транзитной зоны предстательной железы обладает низкой чувствительностью для верификации опухоли и может быть рекомендована при выполнении повторной биопсии. При невозможности или техническом неудобстве выполнения трансректальной биопсии используется трансперинеальный доступ для выполнения биопсии (мультифокальной) простаты, манипуляция выполняется под контролем ультразвукового исследования

Подготовка пациента к биопсии, рекомендации по проведению

- Пациентам с подозрением на РПЖ перед выполнением биопсии предстательной железы для снижения риска инфекционных осложнений **рекомендована** очистительная клизма и обработка прямой кишки раствором повидон-йода** [75, 76,77].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Для профилактики инфекционных осложнений всем пациентам перед выполнением биопсии предстательной железы **рекомендовано** назначение антибактериальной терапии фторхинолонами, зарегистрированными для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах (в течение 24 часов до вмешательства), или фосфомицином** (3 г за 3 часа и 3 г через 24 часа после вмешательства). В случаях известной резистентности к указанным препаратам показан индивидуальный подбор антибиотика или комбинации антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений биопсии предстательной железы [77-78, 377-379, 386].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: эффективность цефалоспоринов в профилактике инфекций после трансректальной биопсии простаты доказана в рандомизированных и ретроспективных клинических исследованиях [77,78,380,386]. Данные сравнительных исследований фторхинолонов и фосфомицина разноречивы, что может быть обусловлено различной долей пациентов с кишечной флорой, резистентной к фторхинолонам, включенных в разные протоколы [526]. В метаанализе пяти рандомизированных исследований продемонстрирована сопоставимая эффективность фторхинолонов, фосфомицина** и их комбинации в отношении профилактики инфекционных осложнений трансректальной биопсии предстательной железы [527]. Принимая во внимание растущую резистентность к фторхинолонам, применяемых для профилактики хирургических

осложнений в РФ, у пациентов, ранее получавших фторхинолоны, фосфомицин может являться препаратом выбора для профилактики инфекционных осложнений трансректальной биопсии предстательной железы.

Рекомендовано пациентам с подозрением на РПЖ перед выполнением биопсии предстательной железы применение местных анестетиков (введение лидокаина** в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином**) с целью купирования болевого синдрома во время манипуляции [78-80].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

- Выполнение повторной биопсии предстательной железы **рекомендовано** при отрицательных результатах первичной биопсии и сохраняющихся показаниях к проведению исследования [81].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

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

Показания к повторной биопсии:

1. *изменения при ТПИ (риск наличия рака 5–30 %) [81, 82];*
2. *наличие атипичных желез, подозрительных в отношении рака простаты – риск наличия рака 31–40 % [83, 84];*
3. *сохраняющийся повышенный уровень или повышение уровня ПСА;*
4. *простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (при наличии множественной (три и более фрагмента) тяжелой неоплазии в биоптатах вероятность выявления инвазивного РПЖ при повторной биопсии 50–100 %) [85–87];*
5. *наличие солитарного микроочага интрадуктальной (внутрипротоковой) карциномы (>90 % риск верификации низкодифференцированного РПЖ [88];*
6. *наличие подозрительного очага в предстательной железе по данным мпМРТ.*
Наличие простатической интерстициальной неоплазии высокой степени в одном или двух биоптатах не является более показанием к повторной биопсии.

- **Рекомендовано** мужчинам с подозрением на наличие РПЖ при «отрицательной» первичной биопсии, но с наличием факторов риска, выполнение повторной сатурационной или фьюжен-биопсии под контролем компьютерно-томографического (магнитно-резонансного) и ультразвукового совмещения, поскольку применение данных методов биопсии позволяет существенно увеличить частоту выявления

клинически значимого РПЖ, позволяет увеличить шансы выявления опухоли в ткани предстательной железы. Отсутствие опухолевой ткани в биоптатах после первичной биопсии не гарантирует отсутствие клинически значимого РПЖ и может быть связано либо с неправильной техникой выполнения биопсии, либо с трудной доступностью опухолевых очагов в предстательной железе для стандартной биопсии) [89, 90, 342, 343, 353].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: частота РПЖ, выявленного при повторной сатурационной биопсии (>20 столбиков), варьирует от 30 до 43 % и зависит от количества полученных при биопсии столбиков ткани предстательной железы. В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет диагностировать РПЖ дополнительно в 38 % случаев. Следует отметить, что у 10 % пациентов после этого исследования развивается ОЗМ.

- **Не рекомендовано** выполнение рутинной биопсии семенных пузырьков за исключением пациентов с подозрением на наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки [91].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: показания к выполнению биопсии семенных пузырьков в настоящее время четко не определены. Решение о выполнении биопсии семенных пузырьков следует принимать индивидуально, принимая во внимание, что вероятность инвазии опухоли в семенные пузырьки при значении ПСА более 15 нг/мл составляет 20–25 %. Биопсия семенных пузырьков является полезной лишь при наличии влияния на выбор тактики лечения (выбор между лучевой терапией и радикальным хирургическим лечением).

- **Не рекомендуется применение** ТУР предстательной железы для первичной диагностики РПЖ [92].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- В случаях, когда планируется местное лечение РПЖ, для выявления метастазов в регионарные лимфатические узлы **рекомендуется** выполнение расширенной двусторонней тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) из надлобкового (открытого) или лапароскопического доступов с целью стратификации пациентов, которым может быть рекомендована адъювантная терапия [106, 132, 133, 327].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Не рекомендовано** выполнять тазовую лимфаденэктомию у пациентов с уровнем ПСА <10 нг/мл, клинической стадией T1a–T2a и суммой баллов по шкале Глисона <7, так как вероятность метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 3 % [326, 327].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *определение стадии (T) локализованного РПЖ может быть основано на результатах МРТ. Дополнительную информацию получают по количеству и локализации положительных биоптатов, степени злокачественности опухоли и уровню ПСА в сыворотке крови.*

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** у пациентов с генерализованным опухолевым процессом в исключительных случаях с целью верификации заболевания и дифференциального диагноза выполнение биопсии метастатических очагов, с с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала опухоли, при необходимости - с применением иммуногистохимических методов исследования [442, 443].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с РПЖ, расцененным в качестве кандидатов для лучевой терапии, дозиметрическое, а также топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии с целью адекватного и безопасного подведения дозы излучения к облучаемому опухолевому очагу [444].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Молекулярно-генетическое тестирование на наличие герминальных и соматических мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR), и других генах репарации (*BRCA1, BRCA2, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, ATM, ATR, MLH1, MRE11A, NBN*), **рекомендуется** для всех пациентов с местно-распространенным РПЖ и метастазами в регионарных лимфоузлах (N1). Исследование на соматические мутации генов HRR позволяет получить более полные результаты по сравнению с тестированием только

герминальных мутаций. Тестирование опухоли на наличие соматических мутаций в генах HRR методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) рекомендуется для всех пациентов с метастатическим РПЖ. Выявление мутаций генов HRR может повлиять на тактику лечения пациентов в зависимости от их патогенности и клинической (предиктивной) значимости. При этом определение уровня предиктивной значимости, патогенности (онкогенности) мутации и ее написание в лабораторном заключении должны осуществляться в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций по использованию международных и отечественных баз данных молекулярных нарушений [505-516]. Наличие мутации с высокой предиктивной значимостью в генах HRR указывает на потенциальную чувствительность опухоли к PARP-ингибиторам

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

Комментарии: Как показала диагностическая часть исследования PROfound, проведенная с участием 4425 пациентов с мКРППЖ, из которых секвенирование было успешно проведено в 2792 случаях, мутации генов HRR встречаются в 27,9% случаев. В исследовании выявляли как герминальные, так и соматические мутации следующих 15 генов HRR: BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A (впоследствии был исключен NCCN из списка генов HRR при КРППЖ), RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. Данные мутации были выявлены в опухолевой ткани методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС, англ.: секвенирование нового поколения, next generation sequencing – NGS [387, 388, Дон4, 428]). Тем не менее, не все мутации HRR имеют одинаковое терапевтическое значение. Наибольшей предиктивной ценностью для назначения олапариба при мКРППЖ обладают патогенные / вероятно патогенные варианты в генах BRCA1/2, CDK12 и PALB2. Мутации в генах ATM и CHEK2 обладают минимальной предиктивной значимостью. Предиктивная значимость отдельных мутаций в других генах HRR остается малоизученной в связи крайне редкой встречаемостью последних [387, 388, 428, 506, 510]. В исследовании 445 пациентов с КРППЖ наиболее выраженный ответ на PARP-ингибиторы наблюдали в группе опухолей с инактивирующими мутациями генов BRCA [507]. Отметим также, что для новых PARP-ингибиторов рупарариба и нирапариба, зарегистрированных для лечения РПЖ за рубежом, критериями назначения выступают мутации только в генах BRCA1 и BRCA2. Талазопариб, который в настоящее время применяют в комбинации с энзалутамидом для лечения больных мКРППЖ, также показывает лучшие результаты у пациентов с

герминальными или соматическими мутациями генов HRR. Исследование 3-ей фазы TALAPRO-2, включающее 805 больных метастатическим КРППЖ показало снижение риска прогрессирования заболевания (HR, 0.23; 95% CI, 0.10–0.53; P = 0.0002) и улучшение показателей общей выживаемости у пациентов при наличии в опухоли мутаций в генах HRR. Наибольший статистически и клинически значимый выигрыш ОВ получали пациенты с патогенными мутациями генов BRCA 1/2. Причем панель HRR генов несколько отличается от аналогичной панели из 14 генов для олапариба, а также включает дополнительно ген MLH1: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, or RAD51C [428, 508, 509].

Диагностика наследственного РПЖ:

До 10% случаев РПЖ могут быть проявлением наследственного онкологического синдрома [517-519].

Консультация врача-генетика и решение вопроса о направлении на молекулярно-генетическую диагностику наследственного РПЖ показаны пациенту:

1. с неблагоприятным семейным онкологическим анамнезом в отношении онкосиндромов с повышенным риском развития РПЖ, а именно:

1.1 ≥ 1 кровный родственник 1-3 степени родства по одной линии с раком молочной железы ≤ 50 лет (у мужчин в любом возрасте), раком яичника, раком поджелудочной железы и/или с удовлетворяющим критериям 1.1 и 1.2 этого же пункта;

1.2 ≥ 3 кровных родственников 1-3 степени родства по одной линии с РПЖ и/или раком молочной железы, включая самого пациента;

1.3 наличие информации о подтвержденном молекулярно-генетическими методами наследственном онкологическом синдроме у ближайшего родственника и возможном риске носительства патогенного (вероятно, патогенного) герминального варианта, диагностических признаков синдрома Линча и/или иных обстоятельствах, на основании которых ранее врачом было рекомендовано генетическое обследование на наследственный РПЖ.

Дополнительными диагностическими критериями, позволяющими предположить наследственный характер РПЖ, особенно у пациента младше 60 лет, являются:

1. первичный метастатический РПЖ (стадии IVA, IVB);
2. РПЖ высокого и очень высокого риска (T3-4, наличие Grade 4-5, ПСА >20 нг/мл);
3. принадлежность к этнической группе евреев-ашкенази [402, 403].

- **Рекомендован** поиск герминальных мутаций в кодирующих частях генов *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* пациентам, у которых есть хотя бы один из перечисленных выше критериев 1-4. Это базовый состав мультигенной панели для наследственного РПЖ, опционально она может быть дополнена геном *TP53* и другими генами-кандидатами либо сокращена на усмотрение направляющего врача-генетика (например, если надо лишь верифицировать носительство известного патогенного варианта) [428, 520-523].
- **Уровень убедительности рекомендаций** – В (уровень достоверности доказательств – 3).

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

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

Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг, приведены в приложении А2.

3.1. Выжидательная тактика (отсроченное лечение)

Целью выжидательной тактики является снижение рисков, связанных с противоопухолевым лечением, у пациентов с бессимптомным первичным нематастатическим РПЖ, имеющих конкурирующие и сопутствующие заболевания, ассоциированные с плохим прогнозом и низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Выжидательная тактика или отсроченное лечение при бессимптомном первичном нематастатическом РПЖ не предполагает назначения какого-либо лечения непосредственно после установки диагноза и не требует проведения активного обследования в дальнейшем. Показанием к назначению лечения является появление

симптомов РПЖ, клинически значимого радиологического и/или биохимического прогрессирования.

Комментарии: При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость пациентов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями составляет 87 %, а пациентов с низкодифференцированными опухолями – 34 % [114]. Другие исследования продемонстрировали, что у пациентов с РПЖ со стадией T1–2 и дифференцировкой опухоли ISUP ≤ 2 показатели опухолеспецифической выживаемости составили 82–87 % и 80–95 % соответственно [115]. Риск смерти от РПЖ при проведении тщательного наблюдения в различных возрастных группах при дифференцировке опухоли 2–4 балла по шкале Глисона составляет 4–7 %, 5 баллов – 6–11 %, 6 баллов – 18–30 %, 7 баллов – 42–70 %, 8–10 баллов – 67–80 % [116]. Исследование PIVOT не продемонстрировало преимуществ активного хирургического лечения пациентов с РПЖ низкого риска по сравнению с тщательным наблюдением при медиане наблюдения 12,7 лет [117].

- Пациентам с бессимптомным первичным неметастатическим РПЖ групп очень низкого, низкого и любого промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет и групп высокого и очень высокого риска с ожидаемой продолжительностью жизни <5 лет **рекомендована** выжидательная тактика. Выжидательная тактика не предполагает назначения какого-либо лечения или активного обследования. Появление симптомов РПЖ, клинически значимого радиологического и/или биохимического прогрессирования является показанием к назначению системной противоопухолевой терапии, режим которой определяется в соответствии с распространенностью опухолевого процесса на этапе старта терапии [116, 353].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: пациента следует информировать, что немедленное начало гормонотерапии РПЖ приводит к более продолжительной опухолеспецифической выживаемости, чем при отсроченном начале лечения.

3.2. Активное наблюдение

- Пациентам с бессимптомным клинически локализованным РПЖ групп очень низкого, низкого и промежуточного благоприятного риска прогрессирования, не имеющим противопоказаний к радикальному лечению и желающим длительно сохранять высокое качество жизни, **рекомендовано** активное наблюдение с целью снижения риска излишнего лечения и связанных с ним осложнений. Активное наблюдение подразумевает отсутствие немедленного радикального лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием и повторную биопсию не более 1 раза в 12 мес. Активный поиск метастазов не рекомендован. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: выявление аденокарциномы группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате, увеличение размеров опухоли, увеличение плотности ПСА. [354-356].

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

***Комментарии:** термин «активное наблюдение» известен как «активный мониторинг», отражает консервативное лечение РПЖ. Термин принят в прошлом десятилетии и означает то, что нет необходимости в немедленном назначении лечения пациенту. За пациентом тщательно наблюдают и проводят лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых такими параметрами, как короткое время удвоения уровня ПСА и ухудшение патоморфологических результатов при повторной биопсии. Тактика лечения при этом направлена на полное излечение пациента.*

Активное наблюдение было предложено с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ группы очень низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике [120]. Проведен ряд дополнительных исследований активного наблюдения при клинически локализованном РПЖ (табл. 10, 11). Исследованиями подтверждено, что у отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ группы очень низкого риска наблюдаются очень медленное прогрессирование и низкая смертность от рака, и только ограниченному числу пациентов требуется отсроченное радикальное лечение.

Применение мпМРТ в процессе активного наблюдения, после стратификации риска, рекомендуется не чаще одного раза в 12 месяцев, если не отмечается клинического ухудшения [428].

Таблица 11. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным раком предстательной железы, критерии включения

Автор	Число пациентов	Средний возраст	Критерии включения
Dall'Era	321	64	Глисон <3 + 3, ПСАd <0,15 нг/мл, T1–T2a, <33 % биоптатов +, <50 % положительных столбиков
Van den Berg	616	66	Глисон <3 + 3, ПСА <10 нг/мл, ПСАd <0,2 нг/мл, T1C–T2, <2 биоптатов +
Van As	326	67	Глисон <3 + 4, ПСА <15 нг/мл, T1–T2a, N0Nх, M0Mх <T2a, <50 % биоптатов +
Soloway	230	64	Глисон <6, ПСА <10 нг/мл, T1a–T2, <2 биоптатов +, <20 % столбиков +
Klotz	453	70	Глисон <6, ПСА <10 нг/мл (до 1999: СГ <3 + 4, ПСА <15 нг/мл) <3 биоптатов +, <50 % опухоли в каждом столбике
Tosoain	769	66	Глисон <3 + 3, ПСАd <0,15 нг/мл, T1, <2 биоптатов +, <50 % столбиков
Adamy	238	64	Глисон <3 + 3, ПСА <10 нг/мл, T1–T2a, <3 биоптатов +, <50 % столбиков

Таблица 12. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ (основные результаты)

Автор	Средняя продолжительность наблюдения, мес	Прогрессирование		РПЭ, %	Выживаемость, %		
		Биопсия, %	ПСА/ПСА DT		Кол-во пациентов	Общая	Раково-специфическая
Dall'Era	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg	52	–	13	18	91	100	68
Van As	22	13	18	2	98	100	73
Soloway	32	10	–	–	100	100	86

Klotz	82	9	14	3	78,6	97,2	70
Tosoain	32	14	-	9	98	100	54
Adamy	22	13	14	11	-	-	-

Примечание. РПЭ – радикальная позадилоная простатэктомия; ПСА ДТ – время удвоения значения ПСА.

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

- выявление аденокарциномы группы градации 4 или 5 в материале, полученном при повторной биопсии;

- большее количество позитивных столбцов, в материале, полученном при повторной биопсии;

- увеличение размеров опухоли;

- увеличение плотности ПСА.

В таблице 13 продемонстрированы основные критерии активного наблюдения и отсроченного лечения.

Таблица 13. Определение активного наблюдения и отсроченного лечения [121]

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

Примечание. ТПИ – трансректальное пальцевое исследование; ПСА – простатспецифический антиген; мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Радикальная простатэктомия

• В качестве одного из основных методов лечения пациентов с локализованным РПЖ **рекомендовано** выполнение РПЭ [122-124,353]. **Операцию следует выполнять не ранее, чем через 4 недели после биопсии предстательной железы.**

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: оперативное лечение (радикальная простатэктомия) подразумевает удаление предстательной железы с ее капсулой, семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала с последующим формированием везикоуретрального анастомоза. Цель операции при локализованном и местнораспространенном неметастатическим РПЖ – полное излечение пациента.

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

В таблице 14 представлены отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ.

Таблица 14. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ

Исследование	Аббревиатура	Популяция	Годы лечения	Медиана наблюдения (мес)	Группа риска РПЖ	ОСВ (%)
Bill-Axelsson и соавт., 2018 [122]	SPCG-4	Период до применения ПСА	1989–1999	283	Низкий и промежуточный риск	80,4 (за 23 г.)
Wilt и соавт., 2017 [123]	PIVOT	Первые годы определения ПСА	1994–2002	152	Низкий риск и промежуточный риск	95,9 91,5 (за 19,5 лет)

Hamdy и соавт., 2016 [124]	ProtecT	Скрининг в популяции	1999–2009	120	В основном низкий и промежуточный риск	99 (за 10 лет)
----------------------------	---------	----------------------	-----------	-----	--	----------------

Варианты операционного доступа при выполнении радикальной простатэктомии:

1. позадилонный;
2. промежностный;
3. лапароскопический/роботический.

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что роботассистированная РПЭ позволяет снизить время госпитализации и интраоперационную кровопотерю, а также обеспечивает более раннее восстановление континенции [125]. Тем не менее, в обновленных данных после анализа результатов наблюдения в течение 24 месяцев за пациентами с РПЖ после хирургического лечения не выявлено каких-либо существенных различий в функциональных результатах в зависимости от хирургического доступа (позадилонный, лапароскопический или роботассистированный) [126]. Статистически значимое влияние на функциональные и онкологические результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ оказывал опыт хирурга, выполняющего операцию [127–129]. Также у хирургов, обладающих большим опытом выполнения операций, снижается показатель частоты выявления положительного края резекции [130, 131]. Таким образом, ни один из хирургических подходов не может быть рекомендован в качестве лучшего.

3.3.2. Тазовая лимфаденэктомия

- **Рекомендуется** выполнять расширенную ТЛАЭ при проведении РПЭ (открытым способом или с использованием видеоэндоскопических технологий) при риске метастатического поражения лимфоузлов >5 % [132].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: ТЛАЭ является наиболее точным методом оценки состояния тазовых лимфоузлов у пациентов с РПЖ. По объему выполняемой лимфодиссекции выделяют 3 основных вида ТЛАЭ: ограниченная, стандартная и расширенная. При выполнении стандартной ТЛАЭ удаляют жировую клетчатку с ЛУ между наружной и внутренней подвздошной артериями от уровня бифуркации общей подвздошной артерии

до артерии, огибающей лонную кость (куперовой связки). Латеральной границей лимфодиссекции при этом является медиальный край наружной подвздошной артерии, медиальной – обтураторный нерв, задней – запирающая мышца. Во время стандартной лимфаденэктомии удаляют обтураторные и наружные подвздошные ЛУ. При ограниченной ТЛАЭ удаляют только ЛУ запирающей группы. Расширенная ТЛАЭ подразумевает дополнительное удаление клетчатки с лимфатическими узлами по ходу внутренних и общих подвздошных сосудов. По данным литературы, удаление данных групп лимфоузлов позволяет корректно простадировать РПЖ в 94 % случаев [133]. По данным некоторых авторов, выполнение ТЛАЭ во время РПЭ никак не влияет на онкологические результаты, в том числе выживаемость после операции [132]. Тем не менее, необходимо подчеркнуть важность выполнения расширенной ТЛАЭ для точного стадирования заболевания, так как ни один из диагностических методов на сегодняшний день не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для оценки состояния регионарных лимфоузлов [132]. Для определения риска наличия лимфогенных метастазов разработан ряд номограмм, основанных на предоперационных факторах прогноза. Наиболее известными являются номограммы Briganti [134, 135], номограмма Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [136], формула Roach [137]. В случае выявления риска наличия лимфогенных метастазов, превышающего 5 %, обязательным является выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии [138,139].

- **Не рекомендован** отказ от тазовой лимфаденэктомии пациентам с неметастатическим РПЖ групп высокого и очень высокого риска, расцененных в качестве кандидатов для радикальной простатэктомии, с отсутствием признаков метастазов в регионарных лимфоузлах при ПЭТ/КТ с галием (^{68}Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (^{68}Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [18F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (^{18}F)), выполненной с целью первичного стадирования [496].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: негативные результаты ПЭТ/КТ с (^{68}Ga) ПСМА-11 не исключают вероятность выявления метастазов в удаленных во время радикальной простатэктомии лимфоузлах [496].

3.3.3. Тазовая лимфаденэктомия с определением сторожевых лимфоузлов

В последнее время в клиническую практику внедрена методика оценки сторожевых ЛУ (СЛУ) у пациентов с РПЖ. ТЛАЭ с определением СЛУ у пациентов с РПЖ является относительно новым методом уточняющей диагностики лимфогенных метастазов. В основе метода лежит применение радиоизотопной лимфосцинтиграфии, при которой используют лимфотропный радиофармпрепарат (РФП), способный к избирательному накоплению в ткани ЛУ. Для выполнения данного исследования необходимо специальное материально-техническое обеспечение: оборудование радиоизотопной лаборатории, гамма-камера, детектор гамма-излучений, непосредственно, РФП.

Следует отметить, что основной целью ТЛАЭ с определением СЛУ является обнаружение и удаление всех СЛУ, в том числе расположенных и вне границ стандартной ТЛАЭ, чувствительность достигает 95,2 %, по данным мировой литературы [140]. Таким образом, обнаружение СЛУ у пациентов с РПЖ является важным диагностическим этапом при выполнении ТЛАЭ и способствует существенному улучшению ее диагностических результатов. Тем не менее, данная методика не относится к стандартным, существуют разногласия, касающиеся технических моментов процедуры (дозировка РФП, индекс накопления РФП для выполнения биопсии СЛУ и т.п.). Для включения методики в стандарты лечения, необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований [141].

У пациентов с наличием метастазов в лимфатических узла, выявленных по результатам планового патолого-анатомического исследования после операции, возможны следующие терапевтические опции [132-139]:

- адъювантная андроген-депривационная терапия агонистами ЛГРГ (аналогами гонадотропин-рилизинг гормона: гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистами ЛГРГ (другими антагонистами гормонов и родственными соединениями: дегареликс**);

- адъювантная андроген-депривационная терапия аналогами (аналогами гонадотропин-рилизинг гормона: гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистами ЛГРГ (другими антагонистами гормонов и родственными соединениями: дегареликс**) в комбинации со стереотаксической дистанционной лучевой терапией на зону лимфоколлекторов;

- наблюдение у пациентов с адекватно выполненной реасширенной ТЛАЭ при низкой (<15%) плотности метастатического поражения (плотность метастатического

поражения = количество метастазов/общее количество удаленных лимфатических узлов), наличия ≤ 2 метастатических лимфоузлов и при уровне ПСА через месяц после операции $\leq 0,1$ нг/мл [132-139].

3.3.4. Нервосберегающая радикальная простатэктомия

- **Рекомендуется** выполнять нервосберегающую РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ с низким риском экстракапсулярной инвазии опухоли и сохранной эректильной функцией. Вопрос о проведении хирургического вмешательства следует рассматривать не ранее, чем через 4 недели после проведенной биопсии предстательной железы с целью снижения риска повреждения прямой кишки [142, 143, 480].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *нервосберегающая РПЭ может быть рекомендована большинству мужчин с локализованным РПЖ низкого риска прогрессирования. Относительным противопоказанием к применению данной техники операции является высокий риск экстракапсулярной инвазии (стадия cT2c, дифференцировка опухоли по данным биопсии ISUP > 3). Применение валидированных номограмм для расчета риска экстракапсулярной инвазии опухоли позволяет принять решение о применении нервосберегающей техники РПЭ или об отказе от выполнения последней [144, 145]. Кроме номограмм для принятия решения о нервосберегающей операции рекомендовано выполнять мпМРТ с оценкой состояния сосудисто-нервных пучков [146].*

3.3.5. Радикальная простатэктомия у пациентов с РПЖ с лимфогенными метастазами

- **Рекомендуется** выполнять РПЭ пациентам с клинически определяемыми метастазами в лимфоузлах (cN1) только в рамках клинических исследований [147].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *данные ряда проспективных исследований, сравнивающих показатели выживаемости пациентов с РПЖ с наличием лимфогенных метастазов (pN1), демонстрируют преимущество РПЭ в лечении данной категории пациентов в виде увеличения показателей выживаемости [147].*

3.3.6. Неoadъювантная антиандрогенная терапия

- **Не рекомендуется** рутинное проведение неoadъювантного гормонального лечения перед РПЭ, так как не влияет на результаты лечения и исходы у пациентов с РПЭ. [148, 357].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- У пациентов с РПЖ стадии T1–T2 **не рекомендуется** проводить короткие (3 месяца) или длительные (9 месяца) курсы неoadъювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг гормона [148].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: по данным нескольких исследований, применение неoadъювантной гормонотерапии позволило уменьшить число выявления местнораспространенных опухолей, снизить частоту выявления положительного хирургического края, а также снизить вероятность выявления метастазов в тазовых лимфоузлах, тем не менее, назначение неoadъювантной гормонотерапии никак не повлияло на показатели выживаемости (безрецидивная, опухолевоспецифическая) [148]. По этой причине проведение неoadъювантной гормональной терапии перед хирургическим лечением не рекомендуется в рутинной клинической практике.

3.3.7. Осложнения хирургического лечения пациентов с РПЖ

Интра- и послеоперационные осложнения РПЭ в зависимости от типа доступа указаны в таблице 15. Вопрос о проведении хирургического вмешательства следует рассматривать не ранее, чем через 4 недели после проведенной биопсии предстательной железы с целью снижения риска повреждения прямой кишки [149].

Таблица 15. Интра- и послеоперационные осложнения РПЭ и РАЛП

Прогнозируемая вероятность явления	РАРП (%)	Лапароскопическая РПЭ (%)	РПП (%)
Стриктура шейки мочевого пузыря	1,0	2,1	4,9
Несостоятельность анастомоза	1,0	4,4	3,3
Инфекционные осложнения	0,8	1,1	4,8

Повреждение органа	0,4	2,9	0,8
Кишечная непроходимость	1,1	2,4	0,3
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	0,6	0,2	1,4
Частота осложнений в зависимости от степени тяжести	РАРП (%)	Лапароскопическая РПЭ (%)	РПП (%)
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	<0,1	0,2	0,2

Примечание. РАРП – робот-ассистированная РПЭ; РПЭ – радикальная простатэктомия; РПП – радикальная позадилоная простатэктомия.

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

К наиболее частым осложнениям при выполнении расширенной ТЛАЭ относят образование лимфокист (10,3–19,8 %), а также тромбоз глубоких вен нижних конечностей (менее 1 %) [150–152].

3.3.8. Спасительная простатэктомия

- Пациентам с местным рецидивом после ДЛТ, незначительной сопутствующей патологией с целью локального контроля опухоли **рекомендуется** выполнение спасительной РПЭ в медицинских организациях, обладающих достаточным хирургическим опытом [154].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *выполнение спасительной РПЭ при местных рецидивах после ЛТ является оптимальным методом, позволяющим добиться удовлетворительных результатов и локального контроля опухоли. Тем не менее, следует учитывать, что риск*

возникновения осложнений и побочных эффектов при выполнении спасительной РПЭ значительно выше, чем при первичной операции ввиду фиброза и более медленной регенерации облученных тканей.

По данным обзора литературы, выполненного Chade и соавт., показано, что спасительная РПЭ позволяет добиться следующих результатов: показатели 5- и 10-летней выживаемости без биохимического рецидива в диапазоне 47–82 % и 28–53 % соответственно, а 10-летние показатели ОСВ и ОВ варьировали в пределах 70–83 % и 54–89 % соответственно. Наиболее значимыми предикторами локализованного характера рецидива, прогрессирования заболевания и ОСВ были уровень ПСА до спасительной РПЭ, а также дифференцировка опухоли по данным биопсии [153].

Спасительную РПЭ следует выполнять только отобраннным пациентам с не выраженной сопутствующей патологией, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, уровнем ПСА до операции менее 10 нг/мл, дифференцировкой опухоли ISUP <2/3, отсутствием отдаленных метастазов до операции, клинической стадией $\leq T2$ [153]. Вопрос о проведении спасительной простатэктомии следует рассматривать не ранее, чем через 4 недели после проведенной биопсии предстательной железы с целью снижения риска повреждения прямой кишки. По данным мета-анализа, спасительная РПЭ ассоциирована с менее благоприятными исходами в плане развития недержания по сравнению с нехирургическими методами лечения [154].

3.3.9. Орхиэктомия

- Для лечения пациентов с диссеминированным РПЖ **рекомендовано** применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**), или хирургической кастрации (орхиэктомии билатеральной) [195, 196, 334, 358].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

3.4. Лучевая терапия

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

Варианты лучевой терапии

1. По способу подведения ионизирующего излучения к опухоли:

- а) дистанционная лучевая терапия;
- б) контактная лучевая терапия;
- в) сочетанная лучевая терапия.

2. По виду ионизирующего излучения:

- а) квантовое (фотонное);
- б) корпускулярное (частицы).

В лечении рака предстательной железы применяются различные варианты ЛТ.

3. Дистанционная лучевая терапия:

1. фотонная:

- стандартная (2D, конвенциальная);
- конформная (3D);
- лучевая терапия с модуляцией интенсивности;

2. корпускулярная:

- протонная (высокоэнергетические протоны);
- нейтронная (быстрые нейтроны).

3. Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия):

- а) брахитерапия с высокой мощностью дозы (высокомощностная, временная);
- б) брахитерапия с низкой мощностью дозы (низкомощностная, постоянная, непрерывная).

4. Сочетанная лучевая терапия: сочетание двух вариантов подведения дозы – дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

- В качестве радикального метода лечения локализованного РПЖ **рекомендуется** применение ЛТ в комбинации с гормональной терапией как неадьювантной, так и адьювантной (в зависимости от стадии процесса) с целью улучшения выживаемости пациентов [148,155].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

3.4.1. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)

Наиболее распространенный способ лучевой терапии РПЖ – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

Показания к проведению ДЛТ при РПЖ:

1. локализованный РПЖ (T1-T2N0M0);
2. местнораспространенный РПЖ (T3-T4N0M0), в сочетании с гормональной терапией.
3. пациенты с РПЖ и лимфогенными метастазами (T1-T4N1M0)
4. адьювантная/“спасительная” лучевая терапия после радикальной простатэктомии
5. больные метастатическим РПЖ с малым объемом метастатического поражения, определенным по критериям CHAARTED (T1-T4N0-1M1) – см. раздел 3.5.4.

Противопоказания к ДЛТ при РПЖ:

1. наличие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, кишечника, свищей;
2. предшествующее облучение области малого таза;
3. постоянный уретральный катетер;
4. инфравезикальная обструкция;
5. «микроцистис»;
6. сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
7. психические расстройства;
8. кахексия;
9. ожидаемая продолжительность жизни <5 лет.

Преимущества ДЛТ:

1. возможность полного излечения;
2. доступность;

3. меньше ограничений к применению (возраст, сопутствующие соматические заболевания и т.п.);
4. отсутствие периоперационных осложнений;
5. возможность лечения амбулаторно.

Недостатки ДЛТ:

1. длительность лечения (радикальные курсы лечения в режиме традиционного фракционирования до 1,5–2,0 месяцев);
2. невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
3. невозможность излечения сопутствующей доброкачественной гиперплазии;
4. Конвенциональная ДЛТ при РПЖ
 - Пациентам с локализованным РПЖ (T1-T2N0M0) и в сочетании с гормональной терапией **пациентам с местнораспространенным РПЖ (T3-T4N0M0) рекомендуется** проведение дистанционной лучевой терапии [148, 155, 481].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

- При отсутствии возможности выполнения конформной (3D) ДЛТ **рекомендовано** проведение ДЛТ с использованием 2D планирования (конвенциональной), при которых предстательная железа и семенные пузырьки идентифицируются исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь, прямая кишка) [155, 374-375, 481].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: при проведении конвенциональной ДЛТ применяют режим традиционного фракционирования дозы в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр ежедневно, один раз в день, пять дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 65–70 Гр. При необходимости облучения регионарных лимфатических узлов СОД на область таза составляет 45–50 Гр [156].

Конформная ДЛТ при РПЖ

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

Методика конформной лучевой терапии предусматривает реализацию последовательно выполняемых мероприятий:

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

Выбор тактики лечения РПЖ определяется принадлежностью пациента к той или иной прогностической группе [164].

- **Рекомендованы к применению следующие виды конформной ДЛТ - 3D-конформной лучевой терапии (3D-CRT), лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT), с визуальным контролем (IG-IMRT) - использование данных современных технологий ДЛТ в лечении РПЖ позволяет выполнять эскалацию дозы в опухоли, что приводит к улучшению результатов лечения (выживаемости), а снижение дозы на критические органы уменьшает риск развития осложнений [157–163, 373].**

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

- **Рекомендовано режим конформной лучевой терапии определять исходя из риска прогрессирования РПЖ:**

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

2. **Промежуточный риск** - проведение конформной лучевой терапии в СОД 74–78 Гр¹ в сочетании с неoadъювантной², сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 4–6 месяцев). В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки³ [165].

3. **Высокий риск** - проведение конформной лучевой терапии в СОД 74–81 Гр¹ в сочетании с неoadъювантной (в течение 3–6 месяцев при необходимости улучшить качество мочеиспускания)², сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 24–36 месяцев). В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки³ [165-177].

4. **Очень высокий риск** (сТ3-4, N0-1, M0) - проведение конформной лучевой терапии в СОД 74–81 Гр¹ в сочетании с неoadъювантной (в течение 3–6 месяцев при необходимости улучшить качество мочеиспускания)², сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 24–36 месяцев) в комбинации с терапией #абиратероном** в дозе 1000 мг в сутки⁴ с #преднизолоном** 10 мг в сутки per os. В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки. Данное показание не зарегистрировано в РФ [363, 459, 460].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии:

¹Эскалация СОД ≥ 74 Гр способствует улучшению выживаемости у пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания. С целью снижения риска развития лучевых осложнений при эскалации СОД рекомендовано применение технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности под контролем изображений (IG-IMRT).

²Назначение неoadъювантной гормональной терапии до начала ДЛТ у пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания способствует уменьшению объема предстательной железы, купированию местных симптомов заболевания, снижению частоты развития лучевых осложнений.

³У пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания при наличии дополнительных факторов неблагоприятного прогноза может быть рассмотрена целесообразность включения в объем облучения регионарных лимфатических узлов [165].

У пациентов с очень высоким риском прогрессирования рекомендовано проведение широкопольной лучевой терапии – сочетание облучения лимфатических коллекторов малого таза и дополнительного локального облучения семенных пузырьков, предстательной железы (с последовательным сокращением объема облучаемых тканей) [166].

При необходимости облучения регионарных лимфатических узлов объемы облучения определяют в соответствии с рекомендациями RTOG [167, 168].

⁴ При невозможности использования стандартного режима дозирования абиратерона допустимо применение #абиратерона в дозе 250 мг 1 раз в сутки во время приема пищи с низким содержанием жира на фоне приема преднизолона 10 мг 1 раз в сутки. Основанием для данной рекомендации служат результаты РКИ III фазы (n 164), в котором у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, рандомизированных на АДТ в комбинации с #абиратероном 250 мг/сут на фоне приема пищи с низким содержанием жира или в дозе 1000 мг/сут, частота снижения ПСА на 50% составила 38,3% vs. 45,7%, медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования - 5,7 месяца vs. 3,8 месяца (p=0,792), медиана общей выживаемости - 18,1 месяца vs. 15,1 месяца, соответственно (p=0,969). Нежелательные явления >3 степени наблюдалась у 36,6% vs. 31,6% пациентов, соответственно (p=0,507). Анализ рК у 58 пациентов показал, что концентрация абиратерона в крови была в 8 раз выше при использовании стандартной дозы абиратерона [528].

Ограничения по дозам облучения на критические органы [169,170]

Критическими структурами (органами риска) при проведении лучевой терапии РПЖ являются прямая кишка, мочевого пузыря, луковица полового члена, кишечник, головки бедренных костей. Оконтуривание органов риска осуществляется в соответствии с рекомендациями RTOG [171].

Оценка токсичности

Острая и поздняя токсичность лечения оценивается в соответствии с классификациями RTOG/EORTC [172].

Гипофракционирование

В последние годы обоснованно возрастает интерес к применению при лучевой терапии РПЖ режимов гипофракционирования, предусматривающих увеличение РОД, уменьшение количества фракций и времени лечения. В рандомизированных исследованиях при проведении лучевой терапии (IMRT, IGRT) изучены режимы умеренного гипофракционирования (в РОД 2,4–4,0 Гр за фракцию в течение 4–6 недель); получены данные о том, что эти режимы обладают эффективностью и токсичностью, вполне сопоставимыми с таковыми при традиционном фракционировании дозы [173–177]. Режимы умеренного гипофракционирования могут быть использованы при конформном облучении РПЖ, как альтернатива традиционному режиму, но при выполнении условий высокой прецизионности (точности) облучения мишени посредством использования технологий IGRT, IMRT.

Реализация режимов экстремального гипофракционирования, применяющихся при IG-IMRT (SBRT) и предусматривающих подведение РОД $\geq 6,5$ Гр за несколько фракций, возможна только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии [165].

Дистанционная лучевая терапия у пациентов с РПЖ с лимфогенными метастазами (T1-T4N1M0)

Возможно проведение сочетанного радикального курса гормоно-лучевой терапии пациентам с метастатически пораженными регионарными лимфатическими узлами. Возможно проведение эскалации дозы на метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы таза (при условии соблюдения границ толерантности со стороны здоровых тканей и органов) [NCCN 3.2022].

У пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах, выявленными по результатам радиологического обследования (сT1-4cN1M0), результаты последних рандомизированных исследований продемонстрировали преимущество выживаемости при проведении конформной лучевой терапии в СОД 74–81 Гр¹ в сочетании с неoadъювантной², сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 24 -36 месяцев) в комбинации с терапией #абиратероном** в дозе 1000 мг в сутки с #преднизолоном** 10 мг в сутки per os (в течение 24 месяцев). В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки. Данное показание не зарегистрировано в РФ [363, 459, 460].

Дистанционная лучевая терапия после РПЭ

Факторами риска прогрессирования заболевания после РПЭ являются: положительный хирургический край (R1, особенно при наличии ≥ 3 фокусов), прорастание опухоли за пределы капсулы железы (pT3a) и (или) в семенные пузырьки (pT3b), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN+).

Оперированным пациентам с ≥ 1 факторами риска, включая категории pT3a, pT3b и/или R+ и ПСА $\leq 0,1$ нг/мл, рекомендуется динамическое наблюдение с измерением ПСА каждые 3–6 мес. с тем, чтобы назначить ДЛТ при повышении ПСА $> 0,1$ нг/мл на ложе простаты (до СОД 64–72 Гр). При росте ПСА рекомендуется проведение ПЭТ/КТ с галием (⁶⁸Ga) ПСМА-11, которое может выявить локальные, регионарные и отдаленные очаги и определить тактику лечения. Адъювантная ДЛТ на ложе простаты (до СОД 64–72 Гр) при наличии факторов риска после РПЭ при ПСА $< 0,1$ нг/мл рекомендуется пациентам в

том случае, если динамическое наблюдение не является возможной для них опцией. Добавление АДТ (4–6 мес.) к ДЛТ при уровне ПСА > 0,1 увеличивает выживаемость без биохимического и радиологического прогрессирования, а при ПСА > 0,7 улучшает ОВ [421].

При проведении адъювантной/“спасительной” ДЛТ рекомендуемые СОД на область ложе удаленной предстательной железы и семенных пузырьков составляют 64–72 Гр в режиме классического фракционирования. Облучение регионарных лимфатических узлов определяется клинической ситуацией.

Добавление краткосрочной (4–6 месяцев) гормонотерапии аналогами ЛГРГ к “спасительной” лучевой терапии улучшает показатели контроля болезни у пациентов с подъемом ПСА от 0,2 до 2 нг/мл [421].

Паллиативная лучевая терапия

- Пациентам при наличии распространенных форм заболевания с целью улучшения качества жизни (уменьшение дизурической симптоматики, болевого синдрома, гематурии) и максимально возможного в таких случаях терапевтического воздействия на опухоль предстательной железы **рекомендуется** применение паллиативной лучевой терапии [333, 445, 482].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: режим фракционирования: РОД 2–3 Гр, ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД, эквивалентной 50 Гр.

В случае достижения терапевтического эффекта после проведения паллиативного лечения и улучшения соматического состояния пациента, необходимо рассматривать возможность продолжения лечения по радикальной программе.

Симптоматическая лучевая терапия

- Пациентам с РПЖ для купирования или уменьшения проявлений заболевания (болевого синдром при метастатическом поражении костей скелета) с целью улучшения качества жизни (уменьшение или купирование боли) **рекомендуется** применение симптоматической лучевой терапии [333, 381, 382, 483, 484].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: режим фракционирования определяют конкретной клинической ситуацией, соматическим состоянием пациента.

Возможно применение нескольких режимов облучения:

1. РОД 8 Гр, однократно;
2. РОД 5 Гр, через день, 5 фракций, до СОД 25 Гр;
3. РОД 4 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю, 5–6 фракций, до СОД 20–24 Гр;
4. РОД 3 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю, 10 фракций, до СОД 30 Гр.

**Возможна реализация режимов экстремального гипофракционирования для достижения лучшего анальгезирующего эффекта [422]. Данный режим радиотерапии возможен только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии.*

3.4.2. Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Брахитерапия (БТ) заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников непосредственно в ткань предстательной железы. При РПЖ применяют как низкоэнергетическую (источник излучения постоянно находится в тканях), так и высокоэнергетическую (источник излучения временно находится в тканях) БТ.

Брахитерапия основана на временном или постоянном внедрении источников излучения в пораженный орган.

В настоящее время брахитерапия в подгруппе пациентов низкого и промежуточного риска наравне с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией является эффективным методом лечения рака предстательной железы [178-180].

Низкоэнергетическая брахитерапия

Показания к проведению низкоэнергетической брахитерапии при РПЖ:

1. уровень ПСА ≤ 10 нг/мл;
2. сумма баллов по Глиссону 6 (3 + 3) либо 7 (3 + 4) менее 33 % биоптатов;
3. клинически T1c–T2a, No, Mo;
4. объем предстательной железы ≤ 50 см³.

Противопоказания:

1. абсолютные:
 - наличие метастазов;
 - ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 5 лет;
2. относительные:
 - наличие простатита;
 - большой размер предстательной железы;

- заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т.д.);
- возраст пациента;
- выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале IPSS, наличие большого количества остаточной мочи).

- При локализованном РПЖ **рекомендуется** применение постоянной БТ, при которой в предстательную железу вводят радиоактивные источники I-125 (период полураспада 60 дней) [179, 184, 446-451].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения БТ позволяет подвести более высокую СОД к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении ДЛТ. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Рекомендуемые дозы для самостоятельной БТ при имплантации I-125 составляют 140–160 Гр и 110–125 Гр при имплантации Pd-103 [179, 184, 446-451].*

При использовании различных современных методик имплантации ТУР в анамнезе и объем предстательной железы не являются ограничением в проведении БТ [178, 179]. Проведенные исследования показали также, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения имплантации [180], а воспалительные заболевания кишечника не приводят к увеличению гастроинтестинальной токсичности [181]. Возраст пациента также не является лимитирующим фактором при проведении БТ: переносимость процедуры практически сравнима для разных возрастных групп, а хорошие результаты безрецидивной выживаемости среди более молодых пациентов расширяют возможности применения методики [182].

Высокомощностная брахитерапия

Высокомощностная брахитерапия подразумевает использование временных источников излучения с активностью от 1,200 сГр/час и выше. Наиболее часто в практике используется источник иридия-192 (Ir 192), имеющий период полураспада порядка 72 суток. Также возможно использование источника кобальта-60 (Co-60, РЗН 2023/20007 - источник ионизирующего излучения закрытого типа на основе радионуклида Кобальт-60), имеющего более длительный период полураспада (5,27 года).

Использование высокомощностной брахитерапии (методика временной имплантации), предусматривающей извлечение радионуклидов после окончания

облучения, по сравнению с постоянной имплантацией также нашла широкое применение в клинической практике. Это обусловлено тем, что данная технология позволяет более точно и равномерно формировать дозное поле во всем облучаемом объеме, проводить радикальное лечение как в самостоятельном варианте, так и в различных сочетаниях с ДЛТ.

Показания к проведению высокомогностной брахитерапии при РПЖ:

1. уровень ПСА без верхней границы, но без наличия метастазов^х;
2. сумма баллов по Глисону до 10^х;
3. клинически Т1–Т3, N₀, M₀^х;
4. объем предстательной железы $\leq 50 \text{ см}^3$ (большой объем не является противопоказанием).

Примечание. X – имеется в виду возможность применения в сочетанном режиме (ДЛТ + БТ).

Противопоказания:

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

В отличие от низкомогностной брахитерапии данный метод лечения ввиду своих особенностей и преимуществ позволяет проводить лечение практически у всех пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы. С точки зрения современной радиобиологии, при проведении лучевой терапии РПЖ предпочтительно применение режимов гипофракционирования и, следовательно, высокомогностной брахитерапии, которая имеет потенциал быть более эффективной методикой по сравнению с традиционными технологиями лучевого лечения даже с эскалацией дозы, а также с низкомогностной брахитерапией.

Преимущества высокомогностной брахитерапии

При сравнении методик высоко- и низкомогностной брахитерапии в лечении РПЖ, согласно рекомендациям Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) [183], высокомогностная внутритканевая лучевая терапия имеет ряд следующих преимуществ:

1. устранение радиационных доз на персонал и посетителей;

2. исключение подготовки и транспортировки источников для каждого пациента;
3. меньший дискомфорт и более низкие риски тромбоза, в связи с коротким временем пребывания пациента в литотомическом положении;
4. оптимизация распределения дозы;
5. возможность интеграции дистанционной лучевой терапии и высокоэнергетической брахитерапии, что приводит к сокращению общей продолжительности лечения и потенциально лучшему контролю за опухолью;
6. более высокая пропускная способность пациентов в крупных специализированных центрах;
7. более короткий период обучения персонала по сравнению с внедрением низкоэнергетической брахитерапии;
8. отсутствие миграции источника относительно целевого объема в течение всего времени лучевой терапии;
9. более эффективный потенциал оптимизации дозы-объема, связанный с технологией движения источника;
10. меньшая токсичность из-за улучшенной защиты зон риска: уретра, прямая кишка и мочевого пузыря, а также луковица полового члена.

Недостатки высокоэнергетической брахитерапии

Согласно тем же рекомендациям МАГАТЭ [183] у высокоэнергетической брахитерапии есть и ряд недостатков:

1. необходимость обеспечения высокого уровня гарантии качества перед каждым применением высокоэнергетической брахитерапии, связанного с использованием в схеме лечения нескольких фракций, требующих повторного введения интрататов;
2. отсутствие сравнительных и проспективных рандомизированных исследований по качеству жизни;
3. неясная экономическая выгода по сравнению с низкоэнергетической брахитерапией. Однако при высокой пропускной способности центра монотерапия ^{192}Ir (РЗН 2023/20625 - источник ионизирующего излучения закрытого типа на основе радионуклида Иридий-192) имеет экономическое преимущество.

Режимы проведения высокоэнергетической брахитерапии

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

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

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

2 имплантации – 2 фракции по 12–15 Гр, 6 фракций по 6,5–7 Гр;

3 имплантации – 3 фракции по 10–11,5 Гр.

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

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

При проведении высокомощной БТ в качестве компонента сочетанного лучевого лечения пациентов с РПЖ из группы промежуточного и высокого риска часто применяются следующие режимы подведения дозы: 16 Гр за 3 фракции, 11–22 Гр за 2 фракции и 12–15 Гр за одну фракцию. Имеются доказательства эквивалентной эффективности и сопоставимой низкой токсичности высокомощной БТ в режимах: 1 фракция 15 Гр и 2 фракции по 10 Гр.

- **Рекомендуемыми** режимами подведения дозы при выполнении высокомощной БТ в режиме монотерапии являются: 2 фракции (2 имплантации) по 10–15 Гр каждая; 3 фракции (3 имплантации) по 10–11,5 Гр каждая. Во всех случаях суммарная доза на предстательную железу ($\lambda/\beta = 1,5-3$) должна быть не менее дозы, эквивалентной 100 Гр в режиме обычного (2 Гр) фракционирования [184].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При использовании высокомощной БТ как этапа сочетанной лучевой терапии **рекомендован** режим – 1 фракция 15 Гр [184].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с рецидивом рака предстательной железы после проведенной дистанционной лучевой терапии или брахитерапии, а также у пациентов после

нерадикально выполненной простатэктомии **рекомендуется** проведение спасительной (сальважной) низкомогностной или высокомогностной брахитерапии [184,383,384].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарии: при применении спасительной высокомогностной брахитерапии Ir-192 (РЗН 2023/20625 - источник ионизирующего излучения закрытого типа на основе радионуклида Иридий-192) можно выделить следующие преимущества: во-первых, уменьшается суммарная очаговая доза с 60–70 Гр при традиционной спасительной дистанционной лучевой терапии до 15–18 Гр при спасительной высокомогностной брахитерапии, без потери летального радиобиологического эффекта на рецидивные клетки рака предстательной железы, что в свою очередь значимо уменьшает лучевые нагрузки на критические органы, и, тем самым, снижает риск развития лучевых повреждений; во-вторых, в отличие от гормональной терапии, спасительная высокомогностная брахитерапия является радикальным методом лечения рецидива рака предстательной железы.

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

3.5. Лекарственная терапия

3.5.1. Факторы прогноза выживаемости пациентов РПЖ с впервые выявленным метастатическим РПЖ

Медиана выживаемости пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ составляет около 42 месяцев [185]. Однако данная популяция пациентов является неоднородной. Предложен ряд прогностических факторов выживаемости, включая количество и локализацию костных метастазов, наличие висцеральных метастазов, группа ISUP, распространенность заболевания (малый или большой объем поражения), уровень ПСА через 7 мес от момента начала терапии (табл. 16) [186-189].

Таблица 16. Прогностические факторы на основании исследования SWOG 9346 [190]

ПСА после 7 месяцев кастрации	Медиана выживаемости
<0,2 нг/мл	75 месяцев
0,2–4 нг/мл	44 месяца
>4 нг/мл	13 месяцев

3.5.2. Гормональная терапия первой линии

Первичная АДТ является стандартом помощи на протяжении более 50 лет [191]. Отсутствуют доказательства 1 уровня, подтверждающие преимущество конкретного вида ГТ: орхиэктомии, применения агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**). Исключение составляют пациенты с угрожающей компрессией спинного мозга, для которых предпочтительными вариантами являются двусторонняя орхиэктомия или применение антагонистов ЛГРГ.

По данным современных методов диагностики, средний уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл. В нескольких исследованиях было показано, что при более низком уровне тестостерона результаты лечения стабильно выше, чем при традиционном уровне <50 нг/дл (1,7 нмоль/л). В связи с этим в соответствии с современными представлениями кастрационным уровнем тестостерона считается уровень <20 нг/дл (0,7 нмоль/л).

- Для лечения РПЖ при наличии показаний к проведению гормональной терапии **рекомендуется** применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**), или хирургической кастрации. Применение агонистов или антагонистов ЛГРГ требует регулярного контроля уровня тестостерона для подтверждения эффективности проводимой кастрационной терапии [195, 196, 334, 358].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: в основе механизма действия агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) лежит десенсибилизация рецепторов к рилизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением ее до посткастрационного уровня на 21–28-й день. Для профилактики синдрома вспышки у пациентов с метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

- **Показания к применению агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**):** локализованный РПЖ (T1–2N0M0) – при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствии симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 месяцев и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;
- **местно-распространенный РПЖ (T3–4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением;**
- **ПСА-рецидив РПЖ после радикального лечения, относящийся к группе высокого риска метастазирования или смерти, у пациентов, не являющихся кандидатами для спасительного локального лечения**
 - ВУПСА <12 мес. или грейд 4–5 после РПЭ;
 - время до ПСА-рецидива ≤18 мес. или Grade 4–5 после ДЛТ; метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

Применяются следующие режимы терапии:

Гозерелин** 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат находится в депонированной форме в шприц-аппликатора с защитным механизмом, готов к употреблению.

Лейпрорелин:**

- лейпрорелин** (лиофилизат для приготовления суспензии) 11,25 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 месяца;

- лейпрорелин** (лиофилизат для приготовления суспензии) 3,75 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в месяц;

- лейпрорелин** (лиофилизат для приготовления раствора) 7,5 мг 1 раз в месяц или 22,5 мг 1 раз в 3 месяца или 45 мг 1 раз в 6 месяцев подкожно.

Доза препарата различается в зависимости от длительности действия и формы выпуска (производителя).

Трипторелин**

*трипторелин** 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или трипторелин** 11,25 мг 1 раз в 3 месяца или 22,5 мг 1 раз в 6 месяцев; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии [462].*

Бусерелин* 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.*

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

*Лечение аналогами ЛГРГ (аналогами гонадотропин-рилизинг гормона: препаратами гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) проводят длительно, до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ (аналогами гонадотропин-рилизинг гормона) в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, однако эффективность интермиттирующей блокады остается дискуссионной.*

Антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс)**

*В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) конкурентно связываются с ЛГРГ рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки», в чем заключается их существенное преимущество по сравнению с применением агонистов ЛГРГ.*

Дегареликс* – наиболее изученный антагонист ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) для подкожного введения 1 раз в месяц.*

*Основываясь на результатах крупного рандомизированного исследования (n = 610), стандартная доза дегареликса** должна составлять 240 мг в первый месяц с последующим применением инъекций по 80 мг ежемесячно. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса** является боль в зоне инъекции (средней или легкой степени), выявленная у 40 % пациентов преимущественно после первого введения.*

Объединенные данные шести проспективных рандомизированных исследований фазы III, в которых приняли участие 2328 мужчин в период с 2005 по 2012 гг., по сравнительной оценке эффективности агонистов ЛГРГ в сравнении с антагонистами были проанализированы для установления возможных различий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний после начала приема агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в сравнении с применением антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и

родственные соединения: препарат дегареликс**). В сравнении с агонистами ЛГРГ применение антагониста ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) приводило к уменьшению числа сердечно-сосудистых явлений на 56 % у пациентов с РПЖ, имевших сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [192].

Данная гипотеза была подтверждена данными проспективного рандомизированного исследования II фазы, сравнивающим агонисты и антагонисты ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) у пациентов с распространенным РПЖ, имеющие заболевания сердца в анамнезе. Пациенты, получавшие антагонисты ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) имели достоверно меньше событий со стороны сердца в течение одного года терапии в сравнении с агонистами ЛГРГ [193]. Исследование III фазы, PRONOUNCE [194], тем не менее, не выявило существенных различий в отношении рисков развития кардиоваскулярных осложнений между агонистами и антагонистами ЛГРГ.

В рамках исследования CS21 дополнительно проводился анализ эффективности проводимого лечения в отношении концентраций щелочной фосфатазы. Исходный уровень С-ЩФ был высоким у пациентов с метастатической стадией заболевания. У пациентов с метастатической стадией заболевания или у пациентов с исходным уровнем ПСА ≥ 50 нг/мл выраженное снижение уровня С-ЩФ отмечалось при приеме дегареликса** по сравнению с группой агониста ЛГРГ. В отличие от пациентов группы агониста ЛГРГ, у пациентов группы терапии дегареликсом** низкий уровень С-ЩФ сохранялся на протяжении всего периода исследования [195].

Показания к применению антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс):**

1. локализованный РПЖ (T1–2N0M0) – при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствии симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 месяцев и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неoadъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;

2. местно-распространенный РПЖ (T3–4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неoadъювантной и адъювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением;

3. *ПСА-рецидив РПЖ после радикального лечения, относящийся к группе высокого риска метастазирования или смерти, у пациентов, не являющихся кандидатами для спасительного локального лечения*

- a. *ВУПСА <12 мес. или грейд 4–5 после РПЭ;*
- b. *время до ПСА-рецидива ≤18 мес. или Grade 4–5 после ДЛТ;*

4. *метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N0M1).*

- Важно, что у пациентов с первыми признаками компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией **рекомендуется** применение антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**). Применение аналогов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения) у данной категории пациентов в монорежиме не рекомендуется по причине рисков возникновения эффекта "вспышки" [195, 358].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

АДТ с применением нестероидных антиандрогенов

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

- Пациентам с метастатическим РПЖ, начинающими терапию аналогами ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения) без антиандрогенов второго поколения (энзалутамида**, апалутамида**, даролутамида**) или #абиратерона** с #преднизолоном** 10 мг/сут per os, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» **рекомендуется** начальная краткосрочная терапия (14-21 дней) антиандрогенами первого поколения бикалутамидом** или флутамидом** (АТХ L02BB Антиандрогены) [196, 360-363].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам с метастатическим РПЖ монотерапия антиандрогенами (АТХ L02BB Антиандрогены) (в монорежиме) **не рекомендуется** [196].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Сравнение интермиттирующей и непрерывной антиандрогенной терапии

Клиническую эффективность интермиттирующей антиандрогенной гормональной терапии (ИГТ) рассматривали в трех независимых обзорах [197–199] и двух мета-анализах [200, 201]. Все указанные обзоры содержали данные восьми рандомизированных клинических исследований, из которых только три были проведены у пациентов исключительно при наличии отдаленных метастазов (M1). Пять оставшихся исследований включали различные группы пациентов, преимущественно с местным распространением опухоли или рецидивом заболевания.

Исследование SWOG 9346 является самым крупным, оценившим эффективность ИГТ у пациентов со стадией M1b [202]. Из 3040 пациентов, прошедших скрининг, в итоге только 1535 пациентов соответствовали критериям включения. Это подчеркивает, что только около 50 % пациентов со стадией M1b с наилучшим ответом по ПСА на индукционный курс АДТ подойдут для проведения интермиттирующего режима. Исследование было спланировано с целью демонстрации сопоставимых результатов ИГТ и постоянной андрогендепривационной терапии, что было достигнуто в качестве первичной конечной точки, тем не менее, полностью исключить меньшую выживаемость при применении ИГТ на основании результатов данного исследования не представляется возможным.

Другие исследования не продемонстрировали никакого различия выживаемости с общим отношением рисков для ОВ 1,02 (0,94–1,11) [197]. По материалам данных обзоров и мета-анализов пришли к заключению, что различие в ОВ или ОСВ между ИГТ и постоянной гормональной терапией (ПГТ) маловероятно. В недавно проведенном обзоре имеющихся данных исследования фазы III подчеркиваются ограничения в большинстве исследований и предлагается с осторожностью интерпретировать результаты анализа не меньшей эффективности [203]. Ни в одном из исследований, в которых проводилось сравнение ИГТ и ПГТ у пациентов с M1, не показано преимущества выживаемости, однако при ПГТ отмечена тенденция в плане улучшения ОВ и ВБП (выживаемости без прогрессирования заболевания). Большинство из этих исследований, тем не менее, были исследованиями не меньшей эффективности, т.е. спланированные с целью показать сопоставимые результаты. В отдельных когортах отрицательное воздействие на половую функцию было менее выраженным при проведении ИГТ. Существует тенденция в пользу ИГТ с точки зрения качества жизни, особенно относительно связанных с исследуемой терапией побочных эффектов, таких как приливы [204, 205].

Таким образом, отсутствие каких-либо преимуществ относительно выживаемости у пациентов с M1, демонстрирует, что ИГТ следует рассматривать в качестве варианта для

хорошо информированного пациента, обеспокоенного значимыми побочными эффектами терапии.

Пороговое значение уровня ПСА, при котором АДТ должна быть прекращена или продолжена в качестве ИААД, еще необходимо определить в проспективных исследованиях [198, 206]. Тем не менее, среди большого количества авторов существует консенсус по следующим утверждениям:

1. ИГТ основана на интермиттирующей кастрации; в связи с этим, допустимым является применение только препаратов, приводящих к кастрации.

2. Применение антагонистов ЛГРГ может являться альтернативой применению агонистов.

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

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

- пациент хорошо информирован и привержен лечению;

- отсутствует клиническое прогрессирование;

- имеется четкий ответ уровня ПСА на терапию, эмпирически установленный уровень ПСА при метастатическом заболевании менее 4 нг/мл.

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

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

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

4. Продолжительность курсов АДТ составляет не менее 3–6 месяцев.

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

Еще предстоит определить группу пациентов, которым ИГТ приносит максимальную пользу, однако наиболее важным фактором, вероятно, является ответ на первый цикл ИГТ, например, ответ на лечение по уровню ПСА [198].

Интермиттирующее лечение следует предлагать только хорошо мотивированным пациентам с метастатическим РПЖ с выраженным ответом уровня ПСА после периода индукции.

Немедленная андрогендепривационная терапия по сравнению с отсроченной

У пациентов с наличием симптомов немедленная терапия является обязательной. Однако, вследствие отсутствия исследований хорошего качества, еще существует противоречие в отношении пациентов с метастатическим РПЖ без симптомов. По данным ряда исследований немедленная АДТ не приводила к улучшению ОСВ, хотя проведение немедленной АДТ значимо снижало риск прогрессирования заболевания [207, 196, 208].

- У пациентов с метастатическим РПЖ и наличием симптомов **рекомендуется** немедленная системная андрогендепривационная терапия (применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**), направленная на облегчение симптомов и уменьшение риска потенциальных серьезных осложнений прогрессирующего заболевания (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточника) [207, 208, 358, 372].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- У пациентов с метастатическим РПЖ без симптомов опухоли **рекомендуется** немедленная андрогендепривационная системная терапия (применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**), направленная на улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до развития симптомов болезни и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания [207, 208, 358, 372].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

3.5.3. Комбинированная терапия

- Для определения оптимальной тактики лекарственной противоопухолевой терапии **рекомендуется** стратифицировать пациентов с метастатическим

гормоночувствительным РПЖ в зависимости от объема опухолевой нагрузки по определению рандомизированного клинического исследования CHAARTED:

- малая опухолевая нагрузка: отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);

- большая опухолевая нагрузка: наличие висцеральных метастазов и/или множественные (> 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз — вне костей таза или позвоночника [189].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Полная блокада андрогенов (максимальная андрогеновая блокада – МАБ)

- **Не рекомендуется** применение максимальной андрогеновой блокады с антиандрогенами 1 поколения бикалутамидом** или флутамидом** (АТХ L02BB Антиандрогены), так как она не приводит к клинически значимому увеличению общей выживаемости по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме [209-212, 453].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Андрогендепривационная терапия в комбинации с другими ингибиторами андрогенного сигнала

Комбинация с абиратероном**

*В двух крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучали добавление к АДТ #абиратерона** (1000 мг в сутки) с #преднизолоном** (5 мг в сутки) у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) [213]. Основная цель данных исследований состояла в улучшении ОВ. Оба исследования продемонстрировали достоверное улучшение беспрогрессивной выживаемости вне зависимости от объема поражения и улучшение ОВ только в подгруппе пациентов с большой опухолевой нагрузкой по критериям CHAARTED. Значения ОР в исследовании STAMPEDE были очень сходны с 0,63 (0,52–0,76) в общей популяции пациентов [213]. Все дополнительные цели, такие как ВБП, время до радиологического прогрессирования, время до появления боли или время до начала химиотерапии имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии. Статистически достоверных различий количества, связанных с лечением случаев смерти не наблюдалось при применении комбинации АДТ с #абиратероном** и #преднизолоном** по сравнению с АДТ [ОР: 1,37 (0,82–2,29)]. Тем не менее, вдвое большее количество пациентов прекратили терапию*

досрочно по причине токсичности в подгруппах, получавших комбинацию в исследовании STAMPEDE (20 %), по сравнению с исследованием LATITUDE (12 %). На основании этих данных #абиратерон** в комбинации с #преднизолоном** в сочетании с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ [214].

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ независимо от объема опухолевой нагрузки вне зависимости от времени выявления метастазов (первичный метастатический или после локального лечения), способным перенести данную схему лечения, **рекомендована** АДТ в комбинации с #абиратероном** 1000 мг/сут¹ перорально, за 1 час до еды или через 2 часа после еды, в сочетании с #преднизолоном** 10 мг/сут per os до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [363].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

¹При невозможности использования стандартного режима дозирования абиратерона допустимо применение #абиратерона в дозе 250 мг 1 раз в сутки во время приема пищи с низким содержанием жира на фоне приема преднизолона 10 мг 1 раз в сутки. Основанием для данной рекомендации служат результаты РКИ III фазы (n 164), в котором у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, рандомизированных на АДТ в комбинации с #абиратероном 250 мг/сут на фоне приема пищи с низким содержанием жира или в дозе 1000 мг/сут, частота снижения ПСА на 50% составила 38,3% vs. 45,7%, медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования - 5,7 месяца vs. 3,8 месяца (p=0,792), медиана общей выживаемости - 18,1 месяца vs. 15,1 месяца, соответственно (p=0,969). Нежелательные явления >3 степени наблюдалась у 36,6% vs. 31,6% пациентов, соответственно (p=0,507). Анализ рК у 58 пациентов показал, что концентрация абиратерона в крови была в 8 раз выше при использовании стандартной дозы абиратерона [528].

Комбинация с апалутамидом**

В крупном рандомизированном исследовании фазы III TITAN [220] сравнивалась терапия апалутамидом** в комбинации с АДТ с монотерапией АДТ у 1052 пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ (мГЧРПЖ). В качестве первичных конечных точек оценивалась выживаемость без рентгенологической прогрессии (ВБрП) и общая выживаемость (ОВ). В исследовании было продемонстрировано значимое улучшение показателей ВБрП (медиана ВБрП не достигнута в группе апалутамида** по сравнению с 22,1 месяца в группе плацебо [ОР для прогрессии или смерти 0,48; 95 % ДИ: 0,39–0,60, p <0,0001]), при этом значимые различия были достигнуты как при большой, так и при малой опухолевой нагрузке. Финальный анализ ОВ при медиане наблюдения 44

месяца показал, что медиана ОВ не достигнута в группе апалутамида**, а медиана ОВ в группе плацебо составила 52,2 мес. [ОР для смерти 0,65, 95 % ДИ: 0,53–0,79, $p < 0,0001$], при этом после расслепления данных 40% пациентов из группы плацебо были переведены на терапию апалутамид** + АДТ. после коррекции ОВ с учетом этого перехода медиана ОВ для апалутамида** не достигнута, а для плацебо составила 39.8 мес. [ОР 0,52 (95% ДИ 0,42 – 0,64), $p < 0,0001$], причём достоверное увеличение ОВ для апалутамида** отмечено как для большого, так и для малого объёма метастатического поражения.

Кроме того, продемонстрировано значимое преимущество комбинированной терапии с апалутамидом** по дополнительным конечным точкам: время до развития кастрационной резистентности (медиана не достигнута для апалутамида**, для плацебо составила 11.4 мес., ОР 0,34 ДИ 0.29-0.41, $p < 0,0001$), время до начала цитотоксической терапии (медиана не достигнута в обеих группах [ОР для начала цитотоксической терапии 0,47; 95 % ДИ: 0,35–0,63, $p < 0,0001$]), время до прогрессирования ПСА (медиана не достигнута в группе апалутамида** по сравнению с 12,9 месяца в группе плацебо [ОР для прогрессии ПСА 0,27; 95 % ДИ: 0,22–0,33, $p < 0,0001$]), выживаемости без повторного прогрессирования ВБП2 (медиана не достигнута в обеих группах [ОР для повторного прогрессирования или смерти 0,62; 95 % ДИ: 0,51–0,75,])). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной. Нежелательные явления, связанные с приемом апалутамида**, включали сыпь, повышенную утомляемость, падения, переломы, гипотиреоз и судороги.

На основании этих данных апалутамид** в комбинации с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ.

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ и любым объемом опухолевой нагрузки вне зависимости от времени выявления метастазов (первичный метастатический или после локального лечения), способным перенести данную схему лечения, **рекомендована** АДТ в комбинации с апалутамидом** 240 мг/сут до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [220].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комбинация с энзалутамидом**

- Пациентам с ПСА-рецидивом РПЖ после радикального лечения, имеющим высокий риск метастазирования и смерти по критериям EMBARK (ВУ ПСА ≤ 9 месяцев и ПСА ≥ 1 нг/мл после РПЭ и ВУ ПСА ≤ 9 месяцев после ДЛТ), не являющимся

кандидатами для спасительного локального лечения, рекомендуется назначение энзалутамида** 160 мг/сут в комбинации с АДТ или монотерапии энзалутамидом** 160 мг/сут. У пациентов с ПСА <0,2 нг/мл после 36 недель индукционной терапии допустим перерыв в лечении с возобновлением терапии при повышении ПСА (до ≥ 2 нг/мл после РПЭ или до ≥ 5 нг/мл после ДЛТ) [533].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

***Комментарий:** в РКИ III фазы EMBARK (n 1068) у пациентов с ПСА-рецидивом РПЖ после радикального лечения, имеющим высокий риск метастазирования и смерти (ВУ ПСА ≤ 9 месяцев и ПСА ≥ 1 нг/мл после РПЭ и ВУ ПСА ≤ 9 месяцев после ДЛТ) сравнивалась эффективность терапии энзалутамидом с или без АДТ и АДТ. Для пациентов с неопределяемыми значениями ПСА (<0,2 нг/мл) на 36-й неделе допускался перерыв в терапии с последующим возобновлением лечения при повышении ПСА до ≥ 2 нг/мл (после РПЭ) или до ≥ 5 нг/мл (после ДЛТ). По сравнению с АДТ энзалутамид в комбинации с АДТ (ОР 0,42 (95% ДИ: 0,31–0,61); $p < 0,0001$) и монотерапия энзалутамидом (ОР 0,63 (95% ДИ: 0,46–0,87); $p = 0,0049$) обеспечивали статистически достоверное преимущество выживаемости без метастазов. В группе энзалутамида в комбинации с АДТ по сравнению с АДТ достигнуто значимое увеличение ОВ (ОР 0,60 (95% ДИ: 0,44–0,80); $p < 0,001$). Профиль безопасности режимов, основанных на энзалутамиде, оказался благоприятным [533].*

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ и любым объемом опухолевой нагрузки, вне зависимости от времени выявления метастазов (первичный метастатический или после локального лечения), способным перенести данную схему лечения, **рекомендована АДТ в комбинации с энзалутамидом** 160 мг/сут до прогрессирования или развития непереносимой токсичности** [221, 222].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

***Комментарий:** В двух крупных рандомизированных исследованиях (ENZAMET, ARCHES) изучали добавление к АДТ энзалутамида** (160 мг в сутки) у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) [221, 222]. В рандомизированном исследовании 3 фазы ENZAMET сравнивалась терапия энзалутамидом** в комбинации с АДТ с терапией АДТ + НСАА первого поколения у 1125 пациентов с мГЧРПЖ. Пациенты были стратифицированы по объему метастатического*

поражения, раннему применению доцетаксела**, использованию остеомодифицирующих агентов (препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей) и по количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии. При первом промежуточном анализе с медианой наблюдения 34 мес была достигнута первичная цель исследования ENZAMET в виде увеличения ОВ пациентов с мГЧРПЖ в группе раннего назначения энзалутамида** в комбинации с АДТ (ОР = 0,67; 95 % ДИ: 0,52–0,86; $p = 0,002$). Все дополнительные цели, такие как ВБП с оценкой по уровню ПСА и клиническому прогрессированию, имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии с энзалутамидом**. В рандомизированное исследование 3 фазы ARCHES включили 1150 пациентов с мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания. Пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в группу комбинации АДТ и энзалутамида** и в группу АДТ + плацебо. Пациентов стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе химиотерапии доцетакселом** (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по объему метастатического поражения (большой и малый объем). При медиане наблюдения 14,4 мес была достигнута первичная цель исследования ARCHES в виде увеличения рВБП у пациентов с мГЧРПЖ в группе назначения энзалутамида** в комбинации с АДТ со снижением риска прогрессирования или смерти на 61% (ОР = 0,39; 95 % ДИ: 0,30–0,50; $p < 0,001$). Финальный анализ ОВ при медиане наблюдения 45 месяцев показал, что комбинация энзалутамида** + АДТ достоверно увеличивала общую выживаемость больных мГЧРПЖ по сравнению с плацебо + АДТ со снижением риска смерти на 34% (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,81; $p < 0,0001$), при этом после расслепления данных 42% пациентов из группы плацебо были переведены на терапию энзалутамид** + АДТ. Важно отметить, что увеличение выживаемости наблюдалось независимо от объема опухолевой нагрузки, индекса Глисона и локализации метастазов. Профиль безопасности энзалутамида** соответствовал полученным ранее данным в исследованиях с участием пациентов с мКРРПЖ. Нежелательные явления, связанные с приемом энзалутамида** в данных исследованиях, включали усталость, судороги и гипертензию.

На основании этих данных энзалутамид** в комбинации с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ.

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ и любым объемом опухолевой нагрузки, вне зависимости от времени выявления метастазов (первичный метастатический или после локального лечения), способным перенести данную схему

лечения, **рекомендована** АДТ в комбинации с даролутамидом** 600 мг х 2 раза в сутки до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [534].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: В рандомизированном (2:1) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARANOTE (n=669) у пациентов с мГЧРПЖ, направленном на изучение даролутамида** (600 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АДТ по сравнению с плацебо + АДТ, продемонстрировано статистически значимое преимущество по показателю радиологической выживаемости без прогрессирования (pВБП), что являлось первичной конечной точкой исследования. Лечение даролутамидом** в комбинации с АДТ значимо снижало риск радиологического прогрессирования или смерти на 46% по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,71; $p < 0,0001$); медиана pВБП не была достигнута в группе даролутамида** и составила 25,0 месяца в группе плацебо. Кроме того, даролутамид** значимо увеличивал время до развития мКРРПЖ (ОР 0,40; 95% ДИ 0,32–0,51), время до ПСА-прогрессирования (ОР 0,31; 95% ДИ 0,23–0,41), время до начала последующей системной противоопухолевой терапии (ОР 0,40; 95% ДИ 0,29–0,56) и время до прогрессирования болевого синдрома (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,96). Частота достижения уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл в период лечения составила 62,6% в группе даролутамид** + АДТ по сравнению с 18,5% в группе плацебо + АДТ. На момент промежуточного анализа показателя ОВ данные свидетельствовали в пользу комбинации даролутамид** + АДТ, однако статистическая значимость для данной конечной точки не была достигнута (ОР 0,81; 95% ДИ 0,59–1,12) в связи с недостаточным временем наблюдения за пациентами. Профиль безопасности даролутамида** в комбинации с АДТ был сопоставим с плацебо + АДТ: НЯ любой степени зарегистрированы у 91,0% и 90,0% пациентов, НЯ 3/4 степени — у 30,8% и 30,3%, серьезные НЯ — у 23,6% и 23,5% соответственно. Частота прекращения лечения вследствие НЯ была ниже в группе даролутамида** (6,1% против 9,0%), при этом частота утомляемости также была ниже на фоне даролутамида** (5,6% против 8,1%) [534]. На основании этих данных даролутамид** в комбинации с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ.

Андрогендепривационная терапия в комбинации с химиотерапией

- Пациентам с рецидивным (после ранее проведенного локального лечения) метастатическим гормоночувствительным РПЖ с большой опухолевой нагрузкой без

противопоказаний к терапии доцетакселом**, **рекомендуется** АДТ в комбинации с химиотерапией доцетакселом** в дозе 75 мг/м², 6 курсов, 1 раз в 21 день¹, с последующей поддерживающей АДТ до прогрессирования или непереносимой токсичности [218, 219, 364].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: Проведено 3 крупных рандомизированных исследования [189, 215, 216]. Во всех проводили сравнение только кастрационной ГТ, как стандартом терапии, с подгруппой пациентов, получавших АДТ в комбинации с доцетакселом** (75 мг/м², 1 раз в три недели, химиотерапию начинали не позднее трех месяцев от начала ГТ, длительность проводимой терапии – 6 курсов, сопутствующее применение #преднизолона** не являлось обязательным). Основной целью во всех трех исследованиях явилась оценка ОВ.

В исследование GETUG 15 включены пациенты с метастатическим РПЖ, выявленным первично или при прогрессии заболевания после проведенного радикального лечения [216]. Пациентов стратифицировали на основании предшествующего лечения и групп риска [186]. В исследовании SCAARTED применялись те же критерии включения, и пациенты были стратифицированы с учетом объема метастатического поражения; большой объем определялся по наличию висцеральных метастазов или четырех и более костных метастазов с, по крайней мере, одним очагом вне позвоночника или костей таза. При условии, что исследование показало преимущество комбинации доцетаксела** и АДТ по сравнению с моно-АДТ по общей выживаемости во всей исследуемой группе, при этом было продемонстрировано, что преимущество комбинации доцетаксела** и АДТ по общей выживаемости характерно только для подгруппы с большой опухолевой нагрузкой, а в группе пациентов с малой опухолевой нагрузкой различий между двумя исследуемыми группами получено не было [189].

STAMPEDE – это многоступенчатое исследование с несколькими группами, в котором референтная группа (кастрационная гормональная монотерапия) включала 1184 пациентов. Одной из экспериментальных групп явилась подгруппа с применением доцетаксела** в комбинации с АДТ (n = 593), другой – подгруппа доцетаксела** в комбинации с золендроновой кислотой** (n = 593). В исследование включены пациенты либо с M1, либо с N1, либо при наличии двух из следующих трех критериев: T3/4, ПСА >40 нг/мл, либо группа ISUP 4-5. Также включены пациенты с рецидивами после местного лечения, если они соответствовали одному из следующих критериев: PSA >4 нг/мл с ВУ-

ПСА <6 месяцев или ПСА >20 нг/мл, N1 или M1. Относительно объема метастатического поражения (большая/малая опухолевая нагрузка) стратификация не применялась [215].

Гематологическая токсичность являлась одним из наиболее частых проявлений побочных явлений терапии доцетакселом** во всех данных исследованиях. Нейтропения 3–4 степени наблюдалась у 12–15 % пациентов, фебрильная нейтропения 3–4 степени у 6–12 %. Применение колониестимулирующего фактора (ГКСФ) статистически значимо снижало риск развития фебрильной нейтропении. Первичное и вторичное профилактическое лечение с применением ГКСФ должно осуществляться в соответствии с имеющимися руководствами [214, 217].

На основании этих данных доцетаксел** в комбинации с АДТ стал стандартом терапии у пациентов с мГЧРПЖ [214]. Появление тройных комбинаций, основанных на АДТ и доцетакселе** сузило показания к АДТ с доцетакселом** до рецидивного мГЧРПЖ с большой опухолевой нагрузкой. Доцетаксел** применяют в стандартной дозе 75 мг/м² в комбинации с кортикостероидами системного действия (глюкокортикоидами) в качестве премедикации. Проведение постоянной терапии кортикостероидами системного действия не является обязательным. Всего рекомендуется провести 6 курсов химиотерапии доцетакселом** в дозе 75 мг/м² в комбинации с АДТ.

¹Альтернативой стандартному режиму назначения доцетаксела** может являться назначение #доцетаксела** в дозе 50 мг/м² 1 раз в 2 недели, 12 курсов, на фоне постоянной АДТ. В РКИ II фазы (n 346) пациентов с мКРРПЖ рандомизировали на терапию #доцетакселом** 50 мг/м² 1 раз в 2 недели или с доцетакселом** 75 мг/м² 1 раз в 3 недели с #преднизолоном** на фоне постоянной АДТ. Медиана ОВ в группе двухнедельного режима составила 19,5 месяца vs. 17,0 месяцев в группе трехнедельного режима. Двухнедельный режим обеспечивал преимущество в отношении времени до прогрессирования и частоты снижения ПСА. Двухнедельный режим обеспечивал улучшение профиля переносимости терапии. Частота фебрильной нейтропении составила 4% в группе двухнедельного и 14% в группе трехнедельного режимов. Частота других нежелательных явлений и качество жизни были сопоставимы в группах РКИ [531].

Андрогендепривационная терапия в комбинации с химиотерапией и новыми гормональными препаратами

1. Пациентам с первичным метастатическим гормоночувствительным РПЖ с большой опухолевой нагрузкой без противопоказаний к нижеперечисленным препаратам **рекомендуется АДТ в комбинации с #доцетакселом** (75 мг/м², каждый 21 день, 6 курсов¹)**

и #абиратероном** (1000 мг/сут per os¹) с #преднизолоном** (10 мг/сут per os) или АДТ в комбинации с #доцетакселом** (75 мг/м², каждый 21 день, 6 курсов²) и даролутамидом** 600 мг x 2 раза в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности [485, 455-457].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

¹При невозможности использования стандартного режима дозирования абиратерона допустимо применение #абиратерона в дозе 250 мг 1 раз в сутки во время приема пищи с низким содержанием жира на фоне приема преднизолона 10 мг 1 раз в сутки. Основанием для данной рекомендации служат результаты РКИ III фазы (n 164), в котором у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, рандомизированных на АДТ в комбинации с #абиратероном 250 мг/сут на фоне приема пищи с низким содержанием жира или в дозе 1000 мг/сут, частота снижения ПСА на 50% составила 38,3% vs. 45,7%, медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования - 5,7 месяца vs. 3,8 месяца (p=0,792), медиана общей выживаемости - 18,1 месяца vs. 15,1 месяца, соответственно (p=0,969). Нежелательные явления >3 степени наблюдалась у 36,6% vs. 31,6% пациентов, соответственно (p=0,507). Анализ рК у 58 пациентов показал, что концентрация абиратерона в крови была в 8 раз выше при использовании стандартной дозы абиратерона [528].

²Альтернативным режимом дозирования у пациентов, получающих тройные комбинации, может являться назначение #доцетаксела** в дозе 50 мг/м² 1 раз в 2 недели, 12 курсов [532].

Комментарий: у пациентов с мГЧРПЖ доказана эффективность и безопасность комбинаций АДТ с #доцетакселом** и новыми гормональными препаратами.

В рандомизированном (1:1) двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARASENS (n=1305) у пациентов с мГЧРПЖ, направленном на изучение даролутамида** (600 мг 2 раза в сутки) и АДТ в комбинации с #доцетакселом** (6 циклов по 75 мг/м² 1 раз в 21 день) с или без #преднизолона**, продемонстрировано преимущество по показателям ОВ и ВВП. Наибольшее количество пациентов рандомизированных в исследование ARASENS характеризовалось впервые выявленным М1 РПЖ, 85,7% пациентов в группе исследуемой комбинации и 86,5% в группе контроля соответственно. Лечение даролутамид** + АДТ + #доцетаксел** значимо снижало риск смерти на 32.5% по сравнению с группой плацебо + АДТ + #доцетаксел** (ОР, 0.68 [95% ДИ, 0.57-0.80]; P<0.001), при этом медиана ОВ не была достигнута в группе даролутамида** и составила

48.9 месяцев в группе плацебо (95% ДИ, 44.4 месяцев-НД). Кроме того, даролутамид** в комбинации с #доцетакселом** и АДТ значительно увеличивал время до развития КР стадии РПЖ по сравнению с группой контроля (ОР 0,357, 95% ДИ 0,302–0,421; $P < 0,0001$). Профиль безопасности и частота регистрации отдельных НЯ были сопоставимы между группами исследования. Частота регистрации НЯ ($\geq 10\%$) была наиболее высокой в период лечения #доцетакселом** в обеих группах. НЯ 3/4 степени, ассоциированные с лечением, регистрировались у 66,1% пациентов в группе даролутамид** + #доцетаксел** + АДТ и у 63,5% пациентов в группе доцетаксел** + АДТ. Частота регистрации нейтропении составила 33,7% и 34,2%, соответственно. Частота прекращения лечения, связанная с НЯ, составила 13,5% в группе даролутамид** + #доцетаксел** + АДТ и 10,6% в группе #доцетаксел** + АДТ [455-457].

В другом открытом, 4-х когортном рандомизированном (1:1:1:1) исследовании III фазы REASE-I ($n = 1173$) сравнивались клинические преимущества СТ (#доцетаксел** с АДТ, $n=296$), с группой комбинации СТ с #абиратероном** и #преднизолоном** ($n=292$), а также с группой СТ и добавлением лучевой терапии ($n=293$) и комбинации СТ + #абиратерон** с #преднизолоном** + лучевая терапия ($n=291$) у пациентов с мГЧРПЖ. Медиана наблюдения составила 3,5 года для показателя рВВП и 4,4 года для показателя ОВ. В общей когорте пациентов, получивших терапию #абиратероном** с #преднизолоном** и СТ ($n=583$), продемонстрировано преимущество по показателям рВВП (ОР - 0,54, 99,9% ДИ 0,41-0,71; $p < 0,0001$) и ОВ (0,82, 95,1% ДИ 0,69-0,98; $p = 0,030$), по сравнению с когортой пациентов, не получивших терапию #абиратерон** с #преднизолоном** ($n=589$). В популяции пациентов, получивших терапию #доцетакселом** + #абиратероном** с #преднизолоном** в комбинации с АДТ НЯ 3 степени и выше наблюдались у 217 (63%) из 347 пациентов. В группе пациентов, не получивших терапию #абиратероном** с #преднизолоном**, НЯ 3 степени и выше были зарегистрированы у 181 (52%) из 350 пациентов. Артериальная гипертензия регистрировалась с наибольшей разницей между группами, у 76 (22%) пациентов и 45 (13%) пациентов соответственно [458].

¹Альтернативным режимом дозирования цитостатика у пациентов, получающих тройные комбинации, может являться назначение #доцетаксела** в дозе 50 мг/м² 1 раз в 2 недели, 12 курсов. В РКИ III фазы ($n = 250$) у пациентов с мГЧРПЖ сравнивалась безопасность АДТ с #даролутамидом** и 6 циклов #доцетаксела** 75 мг/м² 1 раз в 3 недели или 12 циклов #доцетаксела** 50 мг/м² 1 раз в 2 недели. Исследование достигло первичной конечной точки, продемонстрировав значимое снижение частоты НЯ 3-5 степени при

использовании двухнедельного режима (61,2% vs. 78,9%, $p=0,0024$). Частота нейтропенических НЯ также оказалась меньше в группе двухнедельного режима (24,0% vs. 64,1%, $p < 0,00001$). Частота полного ПСА-ответа (ПСА $\leq 0,2$ нг/мл) была выше у пациентов, получавших стандартный дозовый режим (41,3% vs. 48,8%) [532].

3.5.4. Локальное лечение первичной опухоли при впервые выявленном метастатическом заболевании

Роль местного лечения, в частности применения ЛТ локально на предстательную железу у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным заболеванием впервые продемонстрирована в исследовании HORRAD.

В исследование включено 432 пациентов с метастатическим РПЖ, которых рандомизировали на подгруппу терапии с применением только АДТ и подгруппу АДТ в комбинации с ДЛТ на зону предстательной железы. ОВ в подгруппах значимо не различалась (ОР: 0,9 (0,7–1,14)); медиана времени до биохимического прогрессирования (рост ПСА) была значимо большей в группе ЛТ + АДТ (ОР: 0,78 (0,63–0,97)) [223]. В исследовании STAMPEDE включили 2061 пациентов с гормон-чувствительным РПЖ, которых рандомизировали в сравниваемые группы только АДТ и АДТ в комбинации с ДЛТ на зону предстательной железы. В данном исследовании было подтверждено, что проведение лучевой терапии не повлияло на улучшение ОВ у пациентов общей выборки. Однако после получения результатов исследования CHAARTED, пациентов распределили по категориям в зависимости от объема поражения. В подгруппу небольшого объема метастатического поражения вошли 819 пациентов, в подгруппе большого объема – 1120 пациентов. В подгруппе малого объема поражения отмечено значимое преимущество комбинированного лечения (ГТ + ДЛТ предстательной железы) в виде увеличения показателей ОВ.

В связи с этим, применение ЛТ предстательной железы следует рассматривать у пациентов с небольшим объемом метастатического поражения. Пока остается неясным, могут ли эти данные быть экстраполированы на РПЭ как метод местного лечения у больных с малым объемом метастатического поражения.

3.5.5. Метастаз-направленная терапия

У пациентов при рецидивах после местного лечения, чтобы отсрочить системное лечение, было предложено проведение таргетной терапии метастазов. Проведено одно рандомизированное исследование II фазы у пациентов с олиго-метастатическим РПЖ (наличие ≤ 3 метастатических очагов). В исследование включено 62 пациентов; около

половины из них имели метастазы только в лимфоузлах. Исследование показало, что выживаемость без АДТ была большей в подгруппе пациентов, получавших местное лечение по поводу олиго-метастазов по сравнению с подгруппой наблюдения [224].

В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие улучшение ОВ. Мета-анализ 5 рандомизированных исследований (472 пациента, из них 269 пациента с M1b и M1c стадией) систематический обзор (613 пациентов) продемонстрировал преимущество метастаз-направленной терапии с точки зрения БПВ, в том числе при комбинации ее с АДТ). В настоящее время пока нет единого консенсуса, определяющего показания для данного подхода у пациентов ГЧРПЖ с ограниченным числом метастазов [225].

3.5.6. Рекомендации по терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ **рекомендована** немедленная системная терапия, направленная на увеличение продолжительности жизни, времени до появления симптомов или роста их интенсивности, а также уменьшения риска потенциальных серьезных осложнений прогрессирующего заболевания (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточника) [207, 208].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Не рекомендуется** андроген-депривационная монотерапия пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ при отсутствии противопоказаний к комбинированной терапии и ожидаемой продолжительности жизни, достаточной для получения клинической пользы от комбинированной терапии [189, 213-216, 220-222].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с выраженными симптомами РПЖ, а также при риске развития осложнений опухолевого процесса (например, компрессия спинного мозга, инфравезикальная обструкция) в качестве препарата выбора для старта АДТ **рекомендовано** назначение антагониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона ЛГРГ дегареликса** (L02BX другие антагонисты гормонов и родственные соединения) [358].

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

- Пациентам с метастатическим РПЖ и первыми признаками развивающихся осложнений, таких как сдавление спинного мозга или патологические переломы, **рекомендуется** проводить хирургическое вмешательство и/или местную лучевую терапию для устранения симптомов болезни [335].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с РПЖ, имеющим симптомы или риск осложнений опухолевого процесса и начавшим терапию агонистами ЛГРГ в монорежиме, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» предложить начальную краткосрочную (14-21 дней) терапию антиандрогенами бикалутамидом** или флутамидом** (АТХ L02BB Антиандрогены) [209, 212, 360-363]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Не рекомендуется** монотерапия антиандрогенами бикалутамидом** или флутамидом** (АТХ L02BB Антиандрогены) пациентам с метастатическим РПЖ [486, 487]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с метастатическим РПЖ **не рекомендуется** применение максимальной андрогеновой блокады с антиандрогенами 1 поколения бикалутамидом** или флутамидом** (АТХ L02BB Антиандрогены), так как она не приводит к клинически значимому увеличению общей выживаемости по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме [453].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с первичным метастатическим гормоночувствительным РПЖ с большой опухолевой нагрузкой без противопоказаний к нижеперечисленным препаратам **рекомендуется** АДТ в комбинации с #доцетакселом** (75 мг/м², каждый 21 день, 6 курсов¹) и #абиратероном** (1000 мг/сут per os¹) с #преднизолоном** (10 мг/сут per os) или АДТ в комбинации с #доцетакселом** (75 мг/м², каждый 21 день, 6 курсов²) и даролутамидом** 600 мг x 2 раза в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности [485, 455-457].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

¹При невозможности использования стандартного режима дозирования абиратерона допустимо применение #абиратерона в дозе 250 мг 1 раз в сутки во время приема пищи с низким содержанием жира на фоне приема преднизолона 10 мг 1 раз в сутки. Основанием для данной рекомендации служат результаты РКИ III фазы (n 164), в котором у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, рандомизированных на АДТ в комбинации с #абиратероном 250 мг/сут на фоне приема пищи с низким содержанием жира или в дозе 1000 мг/сут, частота снижения ПСА на 50% составила 38,3% vs. 45,7%, медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования - 5,7 месяца vs. 3,8 месяца (p=0,792), медиана общей выживаемости - 18,1 месяца vs. 15,1 месяца, соответственно (p=0,969). Нежелательные явления >3 степени наблюдалась у 36,6% vs. 31,6% пациентов, соответственно (p=0,507). Анализ рК у 58 пациентов показал, что концентрация абиратерона в крови была в 8 раз выше при использовании стандартной дозы абиратерона [528].

²Альтернативным режимом дозирования у пациентов, получающих тройные комбинации, может являться назначение #доцетаксела** в дозе 50 мг/м² 1 раз в 2 недели, 12 курсов [532].

- Пациентам с рецидивным метастатическим гормоночувствительным РПЖ и большой опухолевой нагрузкой без противопоказаний к терапии доцетакселом**, **рекомендуется** АДТ в комбинации с химиотерапией доцетакселом** в дозе 75 мг/м², 6 курсов, 1 раз в 21 день¹, с последующей поддерживающей АДТ до прогрессирования или непереносимой токсичности [218, 219, 364].

¹Альтернативой стандартному режиму может являться назначение #доцетаксела** в дозе 50 мг/м² 1 раз в 2 недели, 12 курсов [531].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ независимо от объема опухолевой нагрузки, которые не являются кандидатами для назначения комбинаций АДТ с #доцетакселом** и #абиратероном** с #преднизолоном** или АДТ с #доцетакселом** и даролутамидом**, **рекомендована** АДТ (применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) в комбинации с одним из препаратов при отсутствии противопоказаний к данной терапии (перечислены в алфавитном порядке):

#абиратерон** 1000 мг/сут в сочетании с #преднизолоном** 10 мг/сут per os, апалутамид**, энзалутамид** или даролутамид** [218, 220-222, 485, 534].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) для #абиратерона** с #преднизолоном**, апалутамида**, энзалутамида**.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2) для даролутамида**.

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ и малой опухолевой нагрузкой, получающим моно-АДТ, **рекомендована** дистанционная лучевая терапия предстательной железы в циторедуктивном режиме (до СОД 36Гр в 6 фракциях в течение 6 недель или до СОД 74 Гр за 37 фракций в течение 7 недель) [336].

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

- Пациентам с метастатическим гормоночувствительным РПЖ и большой опухолевой нагрузкой **не рекомендовано** локальное лечение [336, 385].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- У пациентов с метастатическим РПЖ при хорошем ответе на лечение **рекомендуется** проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев. Оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, исследование уровня ПСА в крови, при необходимости с дополнительным исследованием уровня общего гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови и общего тестостерона в крови [212, 165, 323].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.5.7. Лечение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)

Определение кастрационно-резистентного РПЖ

Уровень тестостерона в сыворотке крови <20 нг/дл или 0,7 нмоль/л в сочетании с:

1. биохимическим прогрессированием: 3 последовательных повышения уровня ПСА с разницей в 1 неделю, с увеличением на 50 % в двух измерениях от надира, при уровне ПСА >2,0 нг/мл или
2. рентгенологическим прогрессированием: появление новых очагов: два и более новых очагов в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях) [226]. Только симптоматическое

прогрессирование должно быть поставлено под сомнение и подвергнуто дальнейшему исследованию. Этого недостаточно для диагностики КРРПЖ.

3.5.7.1. Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению биохимического прогрессирования. Приблизительно у одной трети из этих пациентов в течение двух лет возникнут костные метастазы, диагностируемые при сканировании костей [227].

У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием сканирования костей и КТ отдаленными метастазами, исходный уровень значения ПСА, скорость нарастания ПСА и время удвоения (ВУ) ПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОБ [227, 228]. Эти факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для предотвращения развития метастатического заболевания.

В трех крупных рандомизированных исследованиях фазы III: PROSPER [229], SPARTAN [230] и ARAMIS [413] – оценивалась безметастатическая выживаемость (ВБМ – выживаемость до появления отдаленных метастазов) как первичная конечная точка у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ, M0), которые получали лечение энзалутамидом** (PROSPER) по сравнению с плацебо, апалутамидом** (SPARTAN) по сравнению с плацебо, даролутамидом** (ARAMIS) по сравнению с плацебо соответственно. Статус M0 устанавливали с помощью КТ и сканирования костей. В исследования были включены только пациенты с высоким риском развития метастазов с непродолжительным ВУ ПСА (≤ 10 месяцев). Во всех трех исследованиях продемонстрировано значимое улучшение показателей ВБМ (PROSPER: медиана ВБМ составила 36,6 месяца в группе энзалутамида** по сравнению с 14,7 месяца в группе плацебо [ОР для метастазов или смерти 0,29; 95 % ДИ: 0,24–0,35, $p < 0,001$]; SPARTAN: медиана ВБМ составила 40,5 месяца в группе апалутамида** по сравнению с 16,2 месяца в группе плацебо [ОР для метастазов или смерти 0,28, 95 % ДИ: 0,23–0,35, $p < 0,001$]; ARAMIS: медиана ВБМ составила 40,4 месяца в группе даролутамида** по сравнению с 18,4 месяца в группе плацебо (ОР для метастазов или смерти 0,41; 95% ДИ: 0,34–0,50; $p < 0,001$). Все три препарата продемонстрировали статистически достоверное увеличение показателя общей выживаемости (ОБ). Так, в исследовании SPARTAN медиана ОБ составила 73,9 месяца в группе апалутамида** по сравнению с 59,9 месяца в группе плацебо [ОР для смерти 0,78; 95 % ДИ: 0,64–0,96, $p = 0,0161$], в исследовании PROSPER медиана ОБ

составила 67,0 месяцев в группе энзалутамида** по сравнению с 56,3 месяца в группе плацебо [ОР для смерти 0,73; 95 % ДИ: 0,61–0,89, $p = 0,001$], в исследовании ARAMIS медианы ОВ не были достигнуты для обеих групп сравнения даролутамида** и плацебо [ОР для смерти 0,69; 95 % ДИ: 0,53–0,88, $p = 0,003$]. Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной.

Апалутамид**, даролутамид** и энзалутамид** продемонстрировали минимальную токсичность и удовлетворительную переносимость терапии, сохраняя качество жизни пациентов с нмКРРПЖ. При выборе терапии следует учитывать индивидуальный профиль безопасности каждого препарата, а также потенциальный риск развития межлекарственных взаимодействий на фоне терапии сопутствующих заболеваний [413, 414, 415].

- Мониторинг с исследованием уровня ПСА общего в крови 1 раз в 3 месяца у мужчин при проведении АДТ **рекомендуется** для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни [227, 228, 337].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- ВУ ПСА **рекомендуется** использовать при принятии решения о терапии пациентов с нмКРРПЖ [227, 228, 337].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: у пациентов с КРРПЖ и с отсутствием выявляемых метастазов ВУ ПСА является фактором, влияющим на риск появления отдаленных метастазов и общую выживаемость. ВУ ПСА ≤ 10 месяцев коррелирует с более высоким риском возникновения костных метастазов и смертностью.

- Пациентам с нмКРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 месяцев) **рекомендуется** назначение апалутамида** или энзалутамида** или даролутамида** в комбинации с АДТ (применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**)) [229, 230, 413-415].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: В трех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы с включением пациентов с нмКРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 месяцев) продемонстрировано значимое снижение риска развития метастазов и смерти при

назначении апалутамида**, энзалутамида** или даролутамида** в комбинации с АДТ по сравнению с плацебо и ГТ. Во всех трех исследованиях было показано, что добавление ингибиторов андрогеновых рецепторов к АДТ не приводит к усугублению токсичности, частота НЯ 3–4 степени была низкой в обоих исследованиях.

При ВУ ПСА ≤ 10 месяцев назначение в следующих дозировках:

1. апалутамид** 240 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности;
2. энзалутамид** 160 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности;
3. даролутамид** 600 мг 2 раза в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности.
4. При ВУ ПСА > 10 месяцев рекомендуется продолжение АДТ (применение агонистов ЛГРГ (аналогов гонадотропин-рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛГРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) и динамическое наблюдение или смена препарата для АДТ [227, 228, 337].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.5.7.2. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ

Стандартная андрогендепривационная терапия у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ

В конечном итоге, несмотря на кастрацию, у пациентов с РПЖ будут определяться признаки прогрессирования заболевания. В двух исследованиях показано только минимальное преимущество выживаемости у пациентов, продолжавших применение аналогов ЛГРГ (по АТХ: L02AE аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) во время терапии второй и третьей линии [231,232]. Однако, в отсутствие проспективных данных, незначительное потенциальное преимущество продолжения АДТ превосходит минимальный риск лечения. Кроме того, во всех рандомизированных исследованиях продолжалось применение андрогенной супрессии во всех последующих курсах лечения, по этой причине, кастрационную терапию, направленную на снижение уровня эндогенного тестостерона, следует продолжить у всех пациентов с КРРПЖ.

- Пациентам с метастатическим КРРПЖ (МКРРПЖ) **рекомендуется** продолжение постоянной длительной АДТ (агонисты ЛГРГ (аналог гонадотропин-

рилизинг гормона: препаратов гозерелин**, лейпрорелин**, трипторелин**, бусерелин**) или антагонистов ЛПРГ (другие антагонисты гормонов и родственные соединения: препарат дегареликс**) [223,236,241,246].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

3.5.7.3. Терапия первой линии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ

Абиратерон**

- Пациентам с мКРРПЖ, не получавшим абиратерон**, апалутамид**, даролутамид**, энзалутамид** на этапе гормоночувствительности, в первой линии терапии **рекомендована** АДТ в комбинации с абиратероном** (1000 мг в сутки) и #преднизолоном** (10 мг/сут перорально) до прогрессирования или непереносимой токсичности [233].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: оценка эффективности терапии с применением абиратерона ** проводилась в исследовании COU-AA-302 III фазы с участием 1088 пациентов с метастатическим КРРПЖ с бессимптомным течением или легкой симптоматикой заболевания, ранее не получавших химиотерапию. Пациентов рандомизировали в группы абиратерона ** и плацебо, обе – в комбинации с #преднизолоном** [233]. Пациенты с висцеральными метастазами были исключены. Основными факторами стратификации были статус по шкале ECOG 0 или 1. Общая выживаемость и рентгенологическая ВБП (рВБП) являлись основной первичной конечной точкой. При медиане последующего наблюдения 22,2 месяца, наблюдалось значительное улучшение рВБП (медиана 16,5 по сравнению с 8,2 месяца, ОР: 0,52, $p < 0,001$) при терапии абиратероном **. На момент окончательного анализа данных с медианой последующего наблюдения 49,2 месяца, конечная точка ОВ явилась статистически значимо лучшей в группе данного препарата (34,7 по сравнению с 30,3 месяца, ОР: 0,81, 95 % ДИ: 0,70–0,93; $p = 0,0033$) [234]. Нежелательные явления (НЯ), связанные с избытком минералокортикоидов и нарушением функции печени, чаще встречались в группе абиратерона **, но среди них преобладала токсичность 1–2 степени выраженности. При анализе в подгруппах исследования было показано, что препарат одинаково эффективен в пожилом возрасте (>75 лет) [235].

Энзалутамид**

- Пациентам с мКРРПЖ, не получавшим абиратерон**, апалутамид**, даролутамид**, энзалутамид** на этапе гормоночувствительности, в первой линии терапии **рекомендована** АДТ в комбинации с энзалутамидом** 160 мг/сут до прогрессирования или непереносимой токсичности [239, 240].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: рандомизированное исследование III фазы (PREVAIL) [236] включило сходные популяции пациентов с проведением сравнения энзалутамида** и плацебо. Пациенты с висцеральными метастазами включались в исследование, однако их количество было небольшим. Прием кортикостероидов был разрешен, но не являлся обязательным. Исследование PREVAIL было проведено с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, и продемонстрировало значимое улучшение рВБП (ОР: 0,186; ДИ: 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и ОВ (ОР: 0,706; ДИ: 0,6–0,84, $p < 0,001$). Снижение уровня ПСА > 50 % наблюдалось у 78 % пациентов. Наиболее распространенными клинически значимыми нежелательными явлениями были утомляемость и артериальная гипертензия. Энзалутамид** был одинаково эффективен и имел хорошую переносимость у пациентов в возрасте > 75 лет [237], а также у пациентов с висцеральными метастазами или без них [238].

Энзалутамид** также сравнивали с бикалутамидом** в дозе 50 мг 1 раз в сутки в рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы (TERRAIN) [239], показано значимое улучшение ВБП (15,7 месяца по сравнению с 5,8 месяца, ОР: 0,44, $p < 0,0001$) в пользу энзалутамида**. По результатам продолжительного последующего наблюдения и заключительного анализа преимущество в ОВ и рВБП было также подтверждено [240].

#Энзалутамид с #радия хлоридом [223 Ra]****

- Пациентам с мКРРПЖ с метастазами в костях скелета, не имеющим висцеральных метастазов, не получавшим абиратерон**, апалутамид**, даролутамид**, энзалутамид** на этапе гормоночувствительности, в первой линии терапии **рекомендовано** назначение #радия хлорида [223 Ra]** (55 кБк/кг в/в, 1 раз в 4 недели, 6 инъекций), в комбинации с #энзалутамидом** (160 мг в сутки перорально, до прогрессирования или непереносимой токсичности) на фоне продолжающейся АДТ [535].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: в РКИ III фазы EORTC GUCG 1333 (PEACE-3) вошло 446 пациентов с бессимптомным или умеренно-симптомным мКРРПЖ с изолированными костными метастазами, которых рандомизировали на терапию АДТ с энзалутамидом** с или без #радия хлорида [223 Ra]**. РКИ достигло первичной конечной точки: в группе радиогормонотерапии было достигнуто достоверное увеличение медианы рВБП (с 16,4 месяца (95% ДИ 13,8–19,2 месяца) до 19,4 месяца (95% ДИ 17,1–25,3 месяца); ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,54–0,87, $p=0,0009$). В запланированном промежуточном анализе ОВ (зрелость данных - 80%) в группе радиогормонотерапии отмечено увеличение ОВ (с 35,0 месяцев (95% ДИ 28,8–38,9 месяцев) до 42,3 месяца (95% ДИ 36,8–49,1 месяцев); ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,52–0,90, $p=0,0031$). Нежелательные явления ≥ 3 степени зарегистрированы у 55,8% и 65,6% пациентов в группах АДТ с энзалутамидом** и радиогормонотерапии, соответственно. Наиболее частыми нежелательным явлением 3 степени в группе радиогормонотерапии были артериальная гипертензия (34%), утомляемость (6%), переломы (5%), анемия (5%) и нейтропения (5%) [535].

Доцетаксел**

- Пациентам с мКРРПЖ, не получавшим доцетаксел** в течение последних 12 месяцев, в первой линии терапии **рекомендована** АДТ в комбинации с доцетакселом** (75 мг/м², каждый 21 день¹) и #преднизолоном** (10 мг/сут перорально) до прогрессирования или непереносимой токсичности [241, 246].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: при проведении химиотерапии на основе доцетаксела** наблюдалось значимое увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с терапией митоксантроном** в комбинации с #преднизолоном** [241, 242]. Стандарт химиотерапии первой линии – доцетаксел** в дозе 75 мг/м² в сутки в виде внутривенной инфузии 1 раз в три недели в комбинации с #преднизолоном** 5 мг 2 раза в сутки (2 р/сут), до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. После 10 курсов терапии в случае удовлетворительной переносимости препарата и отсутствии признаков прогрессирования заболевания возможно временная приостановка терапии с ее реиндукцией через 2-3 мес ("терапевтические каникулы"). При этом необходим тщательный мониторинг за пациентом и развитием болезни. #Преднизолон** может быть исключен при наличии противопоказаний либо отсутствии выраженных симптомов. Следующие независимые прогностические факторы: висцеральные метастазы, боль,

анемия ($Hb < 13$ г/дл), отрицательная динамика при остеосцинтиграфии и предшествующее применение эстрамустина могут помочь стратифицировать ответ на доцетаксел**. Пациентов распределили в три группы риска: низкого риска (0 или 1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3 или 4 фактора), и продемонстрировали оценку трех значимо различающихся медиан ОБ – 25,7, 18,7 и 12,8 месяца, соответственно [243].

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела** в комбинации с #преднизолоном** [244], однако, должно быть уделено внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям по причине высокого риска развития нейтропенических осложнений в данной когорте пациентов [245,246].

¹Альтернативой стандартному режиму назначения доцетаксела** может являться назначение #доцетаксела** в дозе 50 мг/м^2 1 раз в 2 недели с #преднизолоном** 10 мг/сут перорально на фоне постоянной АДТ. В РКИ II фазы (n 346) пациентов с мКРРПЖ рандомизировали на терапию #доцетакселом** 50 мг/м^2 1 раз в 2 недели или с доцетакселом** 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели с #преднизолоном** на фоне постоянной АДТ. Медиана ОБ в группе двухнедельного режима составила 19,5 месяца vs. 17,0 месяцев в группе трехнедельного режима. Двухнедельный режим обеспечивал преимущество в отношении времени до прогрессирования и частоты снижения ПСА. Двухнедельный режим обеспечивал улучшение профиля переносимости терапии. Частота фебрильной нейтропении составила 4% в группе двухнедельного и 14% в группе трехнедельного режимов. Частота других нежелательных явлений и качество жизни были сопоставимы в группах РКИ [531].

Олапариб с #абиратероном****

- Пациентам с мКРРПЖ, ранее не получавшим абиратерон**, апалутамид**, даролутамид**, энзалутамид** на этапе гормоночувствительности, и наличием мутаций в генах HRR и других генах репарации (BRCA1, BRCA2, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L), обладающих высокой предиктивной значимостью, **рекомендовано** в первой линии терапии назначение олапариба** (600 мг в сутки перорально) в комбинации с #абиратероном** (1000 мг в сутки перорально) и #преднизолоном** (10 мг в сутки перорально) на фоне продолжающейся АДТ [265, 434]. Определение уровня предиктивной значимости, патогенности (онкогенности) мутации и ее написание в лабораторном заключении должны

осуществляться в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций [511-516].

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

Комментарии: В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы PROpel у пациентов с мКРППЖ получавших комбинацию олапариба** с #абиратероном** и #преднизолоном** в первой линии терапии продемонстрировано значительное увеличение медианы pВВП до 25,0 месяцев по сравнению с 16,4 месяцев в группе плацебо с #абиратероном** и #преднизолоном** (ОР: 0,67; 95% ДИ 0,56–0,81; $P < 0,0001$), вне зависимости от статуса мутаций генов HRR. Данные по ОВ при финальном анализе (381 событий, 47,9%): медиана ОВ в группе комбинации олапариба** с #абиратероном** и #преднизолоном** составила 42,1 месяца, что на 7,4 месяца больше по сравнению с группой #абиратерона** - 34,7 месяцев (ОР: 0,81; 95% ДИ 0,67–1,00; $P = 0,0544$). Наибольший статистически и клинически значимый выигрыш ОВ получали пациенты с патогенными мутациями генов BRCA 1/2 [434].

Талазопариб с #энзалутамидом****

- Пациентам с мКРППЖ, ранее не получавшим абиратерон**, апалутамид**, даролутамид**, энзалутамид** на этапе гормоночувствительности, и наличием мутаций в генах HRR и других генах репарации (BRCA1, BRCA2, CDK12, ATR, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C), обладающих высокой предиктивной значимостью, **рекомендовано** в первой линии терапии назначение талазопариба** (0.5 мг в сутки перорально) в комбинации с #энзалутамидом** (160 мг в сутки перорально) на фоне продолжающейся АДТ [265, 434]. Определение уровня предиктивной значимости, патогенности (онкогенности) мутации и ее написание в лабораторном заключении должны осуществляться в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций [511-516].

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

Комментарии: В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы TALAPRO-2 у пациентов с мКРППЖ получавших комбинацию талазопариба** с #энзалутамидом** в первой линии терапии продемонстрировано значительное увеличение медианы pВВП до 33,1 месяцев по сравнению с 19,5 месяцев в группе плацебо с энзалутамидом** * (ОР: 0,66; 95% ДИ 0,55–0,958; $P < 0,0001$), в общей популяции больных мКРППЖ вне зависимости от статуса мутаций генов HRR (BRCA1,

BRCA2, CDK12, CHEK2, ATR, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C). Данные по ОВ при финальном анализе при медиане наблюдения 52 мес.: медиана ОВ в группе талазопариба** с #энзалутамидом** составила 45,8 месяца, что на 8,8 месяца больше по сравнению с группой энзалутамида** - 37,0 месяцев (ОР: 0,796; 95% ДИ 0,661–0,958; P=0,0155). Наибольший статистически и клинически значимый выигрыш ОВ получали пациенты с патогенными мутациями генов BRCA 1/2 [509].

Комментарии:

1. в первой линии терапии мКРППЖ для пациентов, ранее не получавших доцетаксел** или завершивших эффективную терапию доцетакселом** на этапе гормональной чувствительности >12 месяцев назад, режимом предпочтения является комбинация постоянной АДТ и доцетаксела** с #преднизолоном** 10 мг/сут per os [241, 246];

2. в первой линии терапии мКРППЖ для пациентов, ранее не получавших абиратерон** с #преднизолоном**, апалутамид**, даролутамид**, энзалутамид** или завершивших терапию данными препаратами на этапе гормональной чувствительности >12 месяцев назад, режимом предпочтения является комбинация постоянной АДТ и абиратерона** с #преднизолоном** 10 мг/сут per os [233] или комбинация постоянной АДТ и энзалутамида** [239, 240],

3. в первой линии терапии пациентам мКРППЖ, ранее не получавшим абиратерон**, энзалутамид**, апалутамид** или даролутамид** на этапе гормоночувствительности, и наличием мутаций в генах HRR (BRCA1, BRCA2, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, MLH1, MRE11A, NBN), обладающих высокой предиктивной значимостью, режимами предпочтения в первой линии терапии мКРППЖ являются комбинация олапариба** (600 мг в сутки перорально) с #абиратероном** (1000 мг в сутки перорально) и #преднизолоном** (10 мг в сутки перорально) на фоне продолжающейся АДТ или комбинация талазопариба** (0.5 мг в сутки перорально) с #энзалутамидом** (160 мг в сутки перорально) на фоне продолжающейся АДТ [265, 434, 509]. Наибольшей предиктивной значимостью для назначения олапариба** или талазопариба** при мКРППЖ обладают патогенные / вероятно патогенные варианты в генах BRCA1/2, CDK12 и PALB2. Мутации в генах ATM и CHEK2 обладают минимальной предиктивной значимостью. Предиктивная значимость отдельных мутаций в других генах HRR остается малоизученной в связи крайне редкой встречаемостью последних. Определение уровня предиктивной значимости, патогенности (онкогенности) мутации в генах HRR и

ее написание в лабораторном заключении должны осуществляться в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций [511-516].

3.5.7.4. Терапия второй линии при мКРРПЖ

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

Кабазитаксел**

Рекомендуется пациентам с мКРРПЖ, получавших АДТ в комбинации с доцетакселом**, во второй и последующих линиях терапии рекомендована АДТ в комбинации с кабазитакселом** в дозе 25 мг/м² в/в каждый 21 день или #кабазитакселом** в дозе 20 мг/м² в/в каждый 21 день с #преднизолоном** (10 мг/сут перорально) до прогрессирования или непереносимой токсичности [247-251].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: кабазитаксел** является таксаном второго поколения с активностью при злокачественных новообразованиях, резистентных к доцетакселу**. В крупном проспективном, рандомизированном исследовании III фазы (исследование TROPIC) было проведено сравнение эффективности комбинации кабазитаксела** в комбинации с #преднизолоном** относительно комбинации митоксантрона** с #преднизолоном** у 755 пациентов с мКРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом** [247]. Пациенты получили максимум десять курсов кабазитаксела** (25 мг/м² в виде внутривенных инфузий каждые 3 недели) или митоксантрона** (12 мг/м²) в комбинации с #преднизолоном** (10 мг/сутки). Первичной конечной точкой являлся показатель ОБ, который был значимо выше при применении кабазитаксела** в комбинации с #преднизолоном** (медиана ОБ: 15,1 по сравнению с 12,7 месяца $p < 0,0001$). Также наблюдалось достоверное улучшение показателей ВБП (медиана ВБП: 2,8 по сравнению с 1,4 месяца, $p < 0,0001$), частоты объективного ответа согласно критериям RECIST (14,4 % по сравнению с 4,4 %, $p < 0,005$) и частоты ответов по уровню ПСА (39,2 % по сравнению с 17,8 %, $p < 0,0002$). Связанные с лечением побочные эффекты 3–4 степени по ВОЗ значимо чаще развивались в группе кабазитаксела**, особенно

проявления гематологической токсичности (68,2 % по сравнению с 47,3 %, $p < 0,0002$), а также не гематологической (57,4 по сравнению с 39,8 %, $p < 0,0002$) [248].

В двух постмаркетинговых исследованиях III фазы было показано, что кабазитаксел** в комбинации с #преднизолоном** не превосходит доцетаксел** в комбинации с #преднизолоном** при применении в качестве терапии 1-ой линии. При применении в качестве терапии 2-ой линии #кабазитаксел** в дозе 20 мг/м² был не менее эффективен, чем в дозе 25 мг/м², но менее токсичен. Таким образом, следует отдавать предпочтение более низкой дозе, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском развития нейтропенических осложнений [249, 250]. Предпочтительно кабазитаксел** в комбинации с #преднизолоном** следует назначать с профилактическим применением ГКСФ, также препарат должен применяться врачами, обладающими опытом лечения нейтропении и сепсиса [251].

Радия хлорид [223 Ra] **

- Пациентам с мКРРПЖ с метастазами в костях скелета, не имеющим висцеральных метастазов и клинически значимых метастазов в лимфоузлах, **рекомендован** радия хлорид [223 Ra]** в дозе 55 кБк/кг в/в 1 раз в 4 недели, 6 инъекций на фоне постоянной АДТ [252-255].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: единственным специфическим для костной ткани препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости, является α -излучающий радиофармпрепарат радия хлорид [223 Ra]**. В крупном исследовании III фазы (ALSYMPCA), включившем 921 пациента с симптоматическим мКРРПЖ, которых рандомизировали в группу, получающих терапию радия хлоридом [223 Ra]** или плацебо, в комбинации со стандартом терапии. Первичной конечной точкой была ОВ. В группе радия хлорида [223 Ra]** наблюдалось значимое улучшение медианы ОВ на 3,6 месяца (ОР: 0,70; $p < 0,001$), также было продемонстрировано, что эффективность радионуклидной терапии радия хлоридом [223 Ra]** не зависела от предшествующего назначения доцетаксела** [252, 253]. Препарат также обеспечивал увеличение времени до первого костного осложнения (патологический перелом, компрессия спинного мозга), снижение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни. Токсичность, связанная с применением радия хлорида [223 Ra]**, была незначительной и за исключением несколько более выраженной гематологической токсичности и диареи существенно не отличалась от группы плацебо [252]. Раннее назначение радия хлорида [223 Ra]** не лимитирует

возможности дальнейшего использования химиотерапии. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23 % пациентов группы радионуклидной терапии, и 21% пациентов группы плацебо получали доцетаксел**.

В международное многоцентровое исследование III фазы (iEAP) были включены 839 пациентов с КРРПЖ с 2 и более костно-метастатическими очагами, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение радионуклидной терапии радия хлоридом [223 Ra]**, пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение лимфатических узлов, ранее получавшим доцетаксел**, ингибиторы андрогенного сигнала или деносуаб**, а также пациенты, которым проводилась терапия ингибиторами андрогенного сигнала или деносуабом** в процессе лечения радия хлоридом [223 Ra]**. Результаты исследования iEAP соответствовали данным исследования ALSYMPCA. Медиана ОВ в группе радия хлорида [223 Ra]**, составила 16 месяцев, время до роста основного маркера резорбции костной ткани ЩФ – 8 мес, время до прогрессирования уровня ПСА – 4 мес [254].

Радия хлорид [223 Ra]** является остеотропным альфа-эмиттером, в связи с чем препарат напрямую не ингибирует продуцирование ПСА. Изолированное повышение уровня ПСА не должно быть причиной для решения об отмене или продолжении терапии радием хлоридом [223 Ra]**. Во время проведения терапии радием хлоридом [223 Ra]** динамика уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), ПСА и клиническое течение заболевания должны оцениваться в комплексе [416-418]

Согласно данным исследования III фазы ALSYMPCA, снижение уровня ЩФ к 12 недели терапии являлось прогностическим параметром достижения лучшего терапевтического эффекта в отношении показателя общей выживаемости (ОВ).

Для снижения риска развития симптоматических скелетных событий (включая патологические переломы и др.) на фоне терапии радием хлоридом [223 Ra]** пациенты должны получать сопутствующую терапию в объеме остеомодифицирующих агентов (ОМА) (Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей) [419-420].

Согласно данным исследования III фазы ALSYMPCA, пациенты получающие ОМА на фоне терапии радием хлоридом [223 Ra]** имели меньший риск и большее время до развития первого осложнения со стороны скелета, чем в группе стратификации с отсутствием ОМА в схеме терапии (с ОМА 19,6 мес., ОР: 0,49; 0,33-0,74 и без ОМА 11,8 мес., ОР 0,77, 0,58-1,01). Применение радия хлорида [223 Ra]**, в комбинации с абиратероном** и преднизолоном** не рекомендуется в связи с более высоким риском развития переломов и увеличением количества летальных исходов в группе комбинации

абиратерона** и радия хлорида [223 Ra]**, В особенности это касалось пациентов без одновременного применения препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей [255].

Применение абиратерона после предварительного применения доцетаксела****

- Пациентам с мКРРПЖ, получавших АДТ в комбинации с доцетакселом**, во второй и последующих линиях терапии **рекомендована** АДТ в комбинации с абиратероном** (1000 мг в сутки¹) и #преднизолоном** (10 мг в сутки) до прогрессирования или непереносимой токсичности [256, 257].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: Сообщалось о положительных результатах, полученных в крупном исследовании COU-AA-301 III фазы при медиане последующего наблюдения 12,8 месяца [256], которые были подтверждены в заключительном анализе [257]. Всего 1195 пациентов с мКРРПЖ рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группу абиратерона** в комбинации с #преднизолоном** или в группу плацебо с #преднизолоном**. У всех пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом**. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 20,2 месяца, медиана выживаемости в группе абиратерона** составила 15,8 месяца по сравнению с 11,2 месяца в группе плацебо (ОР: 0,74, $p < 0,0001$). Преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Токсичность терапии была низкой, нежелательные явления 3–4 степени встречались крайне редко, тем не менее, в группе абиратерона** чаще встречались побочные эффекты, связанные с минералокортикоидной активностью препарата, преимущественно 1–2 степени (задержка жидкости, отеки и гипокалиемия).

¹При невозможности использования стандартного режима дозирования абиратерона допустимо применение #абиратерона в дозе 250 мг 1 раз в сутки во время приема пищи с низким содержанием жира на фоне приема преднизолона 10 мг 1 раз в сутки. Основанием для данной рекомендации служат результаты РКИ III фазы (n 164), в котором у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, рандомизированных на АДТ в комбинации с #абиратероном 250 мг/сут на фоне приема пищи с низким содержанием жира или в дозе 1000 мг/сут, частота снижения ПСА на 50% составила 38,3% vs. 45,7%, медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования - 5,7

месяца vs. 3,8 месяца ($p=0,792$), медиана общей выживаемости - 18,1 месяца vs. 15,1 месяца, соответственно ($p=0,969$). Нежелательные явления >3 степени наблюдалась у 36,6% vs. 31,6% пациентов, соответственно ($p=0,507$). Анализ рК у 58 пациентов показал, что концентрация абиратерона в крови была в 8 раз выше при использовании стандартной дозы абиратерона [528].

Применение энзатуламида после доцетаксела****

- Пациентам с мКРРПЖ, получавшим АДТ в комбинации с доцетакселом**, во второй и последующих линиях терапии **рекомендована** АДТ в комбинации с энзалутамидом** (160 мг в сутки) до прогрессирования или непереносимой токсичности [258, 240].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *запланированный промежуточный анализ в исследовании AFFIRM был опубликован в 2012 г. [258]. В исследование включено 1199 пациентов с мКРРПЖ в соотношении 2:1 в группу энзатуламида** или плацебо, соответственно. У всех пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом**. Глюкокортикоиды были необязательными, но их назначение допускалось и их получали около 30 % пациентов. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 14,4 месяца медиана выживаемости в группе энзатуламида** составила 18,4 месяца по сравнению с 13,6 месяца в группе плацебо (ОР: 0,63; $p < 0,001$). Преимущество в выживаемости наблюдалось независимо от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. В заключительном анализе с более длительным последующим наблюдением полученные результаты были подтверждены [240]. Энзалутамид** также был активен у пациентов с висцеральными метастазами. Токсичность терапии была низкой, при этом частота нежелательных явлений 3–4 в группе энзалутамида** была ниже, чем в группе плацебо. Нежелательным явлением особого интереса в группе энзалутамида** явились судороги, которые наблюдались у 0,6 % пациентов.*

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

Лечение мКРРПЖ после доцетаксела и первой линии гормональной терапии**

- **Рекомендовано** проведение радионуклидной терапии препаратами лютеция ^{177}Lu -ПСМА (7,4 ГБк каждые 6 недель, 4-6 циклов) в сочетании с АДТ пациентам, соответствующим следующим критериям:

- с прогрессирующим мКРРПЖ;
- получавшим не менее одного ингибитора андрогенного сигнала (абиратерон**, апалутамид**, энзалутамид**, даролутамид**);
- получавшим не менее одного таксана (доцетаксел**, кабазитаксел**);
- имеющим метастазы, поглощающие галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11) или (¹⁸F) ПСМА-1007 (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (¹⁸F)) при ПЭТ/КТ больше, чем печень.

Не допускается проведение терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА при наличии метастазов, поглощающих галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11) или (¹⁸F) ПСМА-1007 (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (¹⁸F)) при ПЭТ/КТ так же или меньше, чем печень, со следующими характеристиками: метастазы в костях с мягкотканым компонентом ≥ 1 см, метастазы в лимфатических узлах $\geq 2,5$ см по короткой оси, метастазы во внутренних органах ≥ 1 см по длинной оси.

Допустимо сочетанное назначение ¹⁷⁷Lu-ПСМА с ингибиторами андрогенного сигнала (абиратерон** с #преднизолоном** 10 мг/сут per os или энзалутамид**) пациентам, завершившим терапию ингибиторами андрогенного сигнала 12 месяцев назад и более [497].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: в открытом рандомизированном исследовании III фазы VISION ¹⁷⁷Lu-ПСМА в сочетании со стандартной терапией (кроме химиотерапии, ²²³Ra, иммунотерапии) сравнивали со стандартной терапией у пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ и ПСМА-позитивными опухолевыми очагами после не менее одного ингибитора андрогенного сигнала и не менее одного таксана. ¹⁷⁷Lu-ПСМА в сочетании со стандартной терапией обеспечивал значимое преимущество ВВП (8,7 vs. 3,4 месяца; ОР 0,40 (99%ДИ: 0,29-0,57; $p < 0.001$) и ОВ (15,3 vs. 11,3 месяца; ОР 0,62 (95% ДИ: 0,52-0,74; $p < 0.001$). Частота нежелательных явлений степени 3 и выше была выше в группе радиолигандной терапии (52,7% vs. 38,0%), качество жизни в лечебных группах было сопоставимо [497].

- **Рекомендовано** пациентам с прогрессирующим мКРРПЖ, которые являются кандидатами для радионуклидной терапии препаратами лютеция ¹⁷⁷Lu-ПСМА, выполнение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП (галием (⁶⁸Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11) или ПСМА-1007 [¹⁸F] (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (¹⁸F)) и в случае подозрения на ПСМА-негативные очаги дополнительное проведение позитронной эмиссионной томографии,

совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с опухолетропным РФП флуорезоксиглюкозой [^{18}F] [497,498].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: в открытом рандомизированном исследовании III фазы VISION, доказавшем эффективность и приемлемый профиль безопасности радионуклидной терапии препаратами лютеция ^{177}Lu -ПСМА при мультирезистентном мКРРПЖ, критериями селекции кандидатов для данного вида лечения служили ПСМА-ПЭТ/КТ позитивные метастазы и отсутствие ПСМА-ПЭТ/КТ негативных метастазов со следующими характеристиками: метастазы в костях с мягкотканым компонентом более 1 см, метастазы в лимфатических узлах более 2,5 см по короткой оси, метастазы во внутренних органах размером более 1 см. ПСМА ПЭТ/КТ выполнялась с ^{18}F -ПСМА или ^{68}Ga -ПСМА [497].

В позитивном рандомизированном исследовании II фазы TheraP, сравнивавшем безопасность и частоту ПСА-ответов на ^{177}Lu -ПСМА или кабазитаксел** при мультирезистентном мКРРПЖ с ПСМА-ПЭТ/КТ-позитивными метастазами, доказана диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в случае подозрения на ПСМА-негативные очаги [498].

Выбор дальнейшего лечения после применения доцетаксела** и первой линии гормональной терапии (абиратероном** или энзалутамидом**) у пациентов с мКРРПЖ, имеющих противопоказания к радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА, остается открытым [259]. Приемлемыми вариантами являются применение радия хлорида [^{223}Ra]** у пациентов с костными метастазами без висцеральных очагов поражения или второй линии химиотерапии (кабазитаксел**). Следует принимать во внимание доказательства перекрестной резистентности между энзалутамидом** и абиратероном** [262, 263, 264]. Эффективность последующих линий терапии, как правило, ниже, чем в регистрационных исследованиях, изучавших препараты во 2 линии лечения [260, 261].

- **Рекомендовано** проведение радионуклидной терапии препаратами актиния ^{225}Ac -ПСМА (медицинская услуга А07.30.003 – Радионуклидная терапия препаратами актиния-225) активностью 6-8 МБк или 100 кБк/кг ($\pm 10\%$) каждые 8 ± 1 недель до 4 циклов в сочетании с АДТ или хирургической кастрацией пациентам с мКРРПЖ при прогрессировании после исчерпания всех доступных линий терапии, включая таксан-

содержащую химиотерапию (доцетаксел** и/или кабазитаксел**), ингибиторы сигнального пути андрогенных рецепторов (абиратерон** и/или энзалутамид**), радионуклидную терапию препаратами лютеция ¹⁷⁷Lu-ПСМА при наличии показаний к ней, и имеющим метастазы, поглощающие галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11 (АТХ - V09IX14 Галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11) или (¹⁸F) ПСМА-1007 (АТХ - V09IX17 ПСМА-1007 (18F)) при ПЭТ/КТ с использованием галий (⁶⁸Ga) ПСМА-11 больше, чем печень, или селезенка при ПЭТ/КТ с использованием (¹⁸F) ПСМА-1007 .

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *завершенные РКИ III фазы, сравнивающие эффективность ²²⁵Ac-ПСМА с другими стандартными методами лечения мКРРПЖ или плацебо, отсутствуют. По данным метаанализа (2025), включившего данные 1155 пациентов с мультирезистентным мКРРПЖ из 18 исследований, объединенная частота ответа на ²²⁵Ac-ПСМА по критерию снижения ПСА $\geq 50\%$ составила 65%, медиана времени до прогрессирования после 2-х и более линий предшествующей терапии - 4 месяца [529]. В ретроспективном многоцентровом исследовании WARMTH Act у 488 пациентов с мультирезистентным мКРРПЖ медиана общей выживаемости составила 15,5 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования – 7,9 месяца, частота снижения ПСА $\geq 50\%$ - 57% [530]. Профиль безопасности ²²⁵Ac-ПСМА характеризуется преобладанием нежелательных явлений легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее частым побочным эффектом является ксеростомия, встречающаяся у 77% пациентов (степени ≥ 3 - 2%). Гематологическая токсичность степени ≥ 3 включает анемию (11%), тромбоцитопению (6%) и лейкопению (4%). Почечная токсичность степени ≥ 3 развивается у 4% пациентов.*

Олапариб у больных мКРРПЖ после терапии абиратероном** или энзалутамидом****

- Олапариб** **рекомендован** для монотерапии мКРРПЖ с герминальными или соматическими патогенными мутациями генов HRR и других генах репарации, обладающими предиктивной значимостью (*BRCA1, BRCA2, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L*), у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами (такими как абиратерон** или энзалутамид**) [488]. Определение уровня предиктивной ценности, патогенности (онкогенности) мутации и ее написание в лабораторном

заклучении должны осуществляться в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций [511-516].

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

Комментарии: В исследование III фазы PROfound по оценке эффективности и безопасности олапариба** по сравнению с терапией энзалутамидом** или абиратероном** у пациентов с мКРППЖ и мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR, homologous recombination repair) были включены пациенты с прогрессирующим заболеванием после терапии новыми гормональными препаратами. В популяции пациентов с мКРППЖ с изменениями в генах, прямо или косвенно задействованных в HRR (в любом из 14 генов, включенных в исследование), применение олапариба** приводило к статистически значимому и клинически важному улучшению рВВП (5,82 мес) по сравнению с энзалутамидом** /абиратероном** (3,52 мес) (ОР: 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,0001$) [488]. Согласно анализу зрелых данных, общая выживаемость (ОВ) во всей популяции исследования составила– 17,3 мес для олапариба** в сравнении с 14,0 мес для энзалутамида** /абиратерона** (ОР: 0,79; 95 % ДИ 0,61–1,03; $p = 0,0515$). Из числа пациентов, получавших энзалутамид** / абиратерон**, после прогрессирования 66% перешли на олапариб**. С поправкой на переход в другую группу лечения (ОР: 0,55; 95% ДИ 0,29 – 1,06). Наибольшую клиническую пользу получали пациенты с патогенными мутациями в генах BRCA1/2, PALB2, RAD [384]. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) (любой степени тяжести), зарегистрированными при применении олапариба**, были анемия (46,5 %), тошнота (41,4 %), утомляемость и астения (41,0 %), снижение аппетита (30,1 %) [488].

Пембролизумаб у пациентов с мКРППЖ при нарушении системы репарации неспаренных оснований (dMMR)**

- Пембролизумаб** **рекомендуется** для применения у пациентов при нарушении системы репарации неспаренных оснований (dMMR) в опухолевых клетках, независимо от происхождения опухоли, включая также РПЖ, в следующем режиме дозирования – в дозе 200 мг в/в в виде инфузии в течение 30 мин каждые 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности [338, 266, 453, 454]. Дефицит системы репарации неспаренных оснований в РПЖ выявляют с помощью иммуногистохимического анализа четырех основных компонентов этой системы: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Опосредованное определение dMMR с помощью молекулярно-генетического теста на микросателлитную нестабильность высокой степени (MSI-H) также возможно, но при

использовании минимальной панели из STR-маркеров метод обладает недостаточной чувствительностью (альтернативой может служить определение статуса MSI-H и уровня мутационной нагрузки > 10 мутаций на 1 м.п.н. с помощью высокопроизводительного секвенирования) [428-433]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

3.6. Мониторинг лечения

Исходные оценки должны включать анамнез и клиническое обследование, а также исходные анализы крови (ПСА, ОАК, показатели функции почек, печеночные пробы, ЩФ), остеосцинтиграфия и КТ грудной полости, брюшной полости и таза [267]. Применение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП при прогрессировании КРРПЖ полностью не изучено и, вероятнее всего, не представляет существенной пользы, как у пациентов с биохимическим рецидивом или у пациентов, ранее не получавших ГТ. Использование только уровня ПСА в мониторинге заболевания у пациентов с мКРРПЖ не является достаточно надежным [268, 269], так как висцеральные метастазы могут развиваться у мужчин без повышения уровня ПСА [270]. Вместо этого при проведении оценки течения заболевания рекомендуется комбинация сцинтиграфии костей всего тела и КТ грудной, брюшной полостей и таза, измерение уровня ПСА и оценка клинического статуса пациента [242]. Не так давно большинство экспертов на консенсусе предложили регулярно пересматривать и повторять анализы крови один раз в два–три месяца, сцинтиграфию костей и КТ грудной, брюшной полостей и таза по крайней мере один раз в шесть месяцев, даже при отсутствии клинических показаний [267]. Это отражает тот факт, что все препараты с доказанным преимуществом ОВ имеют потенциальную токсичность и значительную стоимость, а при отсутствии объективного преимущества лечение пациентов должно быть скорректировано. Большинство экспертов подчеркивают, что терапия не должна быть прекращена только на основании биохимического прогрессирования (рост ПСА). Вместо этого для прекращения терапии должны выполняться по крайней мере два из трех критериев (биохимическое прогрессирование (рост ПСА), рентгенологическое прогрессирование и клиническое ухудшение). В исследовательских целях, в обновленных рекомендациях PCWG3 больше внимания уделено важности документирования прогрессирования со стороны имеющихся очагов поражения и введена концепция «больше нет клинического преимущества» – для того, чтобы подчеркнуть различие между первым доказательством прогрессирования и клинической потребностью в прекращении или изменении терапии [271]. По всей

видимости, данные рекомендации также подходят для клинической практики вне исследований.

Последовательность терапии и ее продолжительность

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

Для стратификации пациентов была использована шкала ECOG (оценка функционального статуса). В целом, пациенты с ECOG 0–1 лучше переносят лечение и имеют большее преимущество, чем пациенты с ECOG ≥ 2 . Тем не менее, важно, чтобы решения о лечении принимались индивидуально. В особенности это относится к случаям, когда симптомы, связанные с прогрессированием заболевания, определяются статусом по шкале ECOG. В таких случаях может быть целесообразным использование активных препаратов, продлевающих жизнь, чтобы установить, улучшит ли лечение функциональный статус пациента [267, 272].

Симптоматическое лечение при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ

КРРПЖ обычно является инвалидизирующим заболеванием, часто поражающим пожилых мужчин. Необходим мультидисциплинарный подход с привлечением урологов, химиотерапевтов, радиационных онкологов, медсестер, психологов и социальных работников [273]. При рассмотрении вопроса о дополнительном системном лечении, включая лечение боли, запоров, анорексии, тошноты, слабости и депрессии, необходимо учитывать важнейшие вопросы паллиативного лечения.

Применение радиофармпрепаратов (V10BX разные радиофармацевтические средства для уменьшения боли), основанных на бета-излучающих радионуклидах (самарий, ^{153}Sm оксабифор, этилендиаминтетраметилфосфорная кислота, стронция хлорид [^{89}Sr])** может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома, снижения потребности в анальгетиках и улучшения качества жизни у пациентов, исчерпавших все возможности противоопухолевой терапии и не являющихся

кандидатами для проведения лучевой терапии. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость в рандомизированных исследованиях не изучалось.

Принципы радионуклидной терапии при метастазах в кости с болевым синдромом соответствуют изложенным в рекомендациях [392]. Отечественные принципы радионуклидной терапии при метастазах в кости с болевым синдромом бета-излучающими радиофармпрепаратами (V10BX разные радиофармацевтические средства для уменьшения боли) соответствуют международным рекомендациям [393].

Осложнения по причине наличия костных метастазов

У большинства пациентов с МКРРПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. ДЛТ обладает высокой эффективностью [274] даже в однократной фракции [275]. Проведение однократной инфузии бифосфонаты третьего поколения может быть рассмотрено при отсутствии ЛТ [276]. Распространенные осложнения из-за наличия костных метастазов включают переломы позвоночника со сдавлением спинного мозга и патологические переломы. Вертебропластика может быть эффективным методом лечения перелома позвоночника, независимо от его происхождения, оказывая положительное влияние, как на боль, так и на качество жизни [277]. Тем не менее, по-прежнему важно рекомендовать проведение стандартных паллиативных хирургических вмешательств, которые могут быть эффективными при лечении остеобластических метастазов [278, 279]. Сдавление спинного мозга является неотложным состоянием. Оно должно быть диагностировано как можно раньше, а пациентов следует обучить распознаванию характерных признаков. При подозрении на данное состояние необходимо как можно скорее назначить высокие дозы кортикостероидов системного действия (глюкокортикоидов) и выполнить МРТ позвоночника. Следует запланировать консультацию врача-нейрохирурга или врача-травматолога-ортопеда и обсудить возможность проведения декомпрессии с последующей ДЛТ [280]. В противном случае, методом выбора является ДЛТ с системной терапией или без нее.

Предупреждение развития нежелательных явлений, связанных с костными метастазами

Применение бифосфонатов

Применение золедроновой кислоты** при МКРРПЖ в профилактике развития костных осложнений изучали в период, когда не было действенной противоопухолевой терапии, но применение доцетаксела** было доступно. В исследование включено 643

пациентов с КРРПЖ [281] с костными метастазами, которых рандомизировали в группу получавших золедроновую кислоту** в дозе 4 мг или 8 мг один раз в три недели в течение пятнадцати последующих месяцев, или плацебо. Доза 8 мг не демонстрировала явных преимуществ и в связи с плохой переносимостью была уменьшена до 4 мг. Через 15 и 24 месяца последующего наблюдения у пациентов, получавших золедроновую кислоту** в дозе 4 мг, по сравнению с группой плацебо отмечено меньше костных осложнений (44 % по сравнению с 33 %, $p = 0,021$) и, в частности, меньше патологических переломов (13,1 % по сравнению с 22,1 %, $p = 0,015$). Кроме того, в группе золедроновой кислоты** отмечалось удлинение времени до первого костного осложнения. Ни в одном из проспективных исследований с бифосфонатами не показано преимущества в выживаемости.

Ингибиторы лиганда RANK (MO5BX04 - другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей)

Деносумаб** – человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В), ключевого медиатора образования, функции и жизнедеятельности остеокластов. У пациентов с КРРПЖ с отсутствием отдаленных метастазов на фоне терапии данным препаратом в дозировке 60 мг отмечалось увеличение выживаемости без костных метастазов по сравнению с группой плацебо (медиана преимущества: 4,2 месяца, ОР: 0,85, $p = 0,028$) [280]. Тем не менее, это преимущество не отразилось на различии ОВ (43,9 по сравнению с 44,8 месяца, соответственно), и деносумаб** не был одобрен ни FDA, ни ЕМА для этого показания [282]. Однако деносумаб** 60 мг показал преимущество в лечении потери минеральной плотности костной ткани на фоне андроген-депривационной терапии по сравнению с плацебо, значительно снижая риск вертебральных переломов [283], и зарегистрирован по данному показанию в РФ и ЕМА и FDA.

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность деносумаба** 120 мг ($n = 950$) по сравнению с золедроновой кислотой** ($n = 951$) у пациентов с мКРРПЖ. Деносумаб** превосходит золедроновую кислоту** по времени развития или профилактики костных осложнений, определяемому по времени до развития первого осложнения (патологический перелом, облучение или операция на костях, или компрессия спинного мозга), 20,7 по сравнению с 17,1 месяца, соответственно (ОР: 0,82, $p = 0,008$). Тем не менее, эти результаты не отразились на преимуществе в выживаемости и при недавней ретроспективной повторной оценке конечных точек, однако деносумаб** продемонстрировал аналогичные результаты по преимуществу по сравнению с

золедроновой кислотой при сравнении частоты развития симптоматических явлений со стороны костной системы как первого, так и последующих [284].

- Для предотвращения осложнений со стороны костной системы пациентам с мКРРПЖ с костными метастазами **рекомендуется** применение препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (золедроновая кислота** или деносуаб**) [280, 281, 282, 284]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *постоянно должна учитываться потенциальная токсичность бифосфонатов и деносуаба** (например, остеонекроз нижней челюсти) (до 5 % при М0 КРРПЖ и до 8,2 % при мКРРПЖ, соответственно) [274, 280, 284, 285]. Перед началом терапии пациентам необходимо проходить стоматологическое обследование, риск некроза челюсти повышается при некоторых факторах риска, включая наличие травмы в анамнезе, операции на зубах или наличие одонтогенной инфекции [286]. Кроме того, риск остеонекроза челюсти возрастал при увеличении длительности применения препарата [287].*

3.6.1. Симптоматическая терапия: обезболивание

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

- Пациентам с костной болью, обусловленной метастазами РПЖ, не достигшим адекватного обезболивающего эффекта на фоне системной противоопухолевой терапии, **рекомендовано** проведение паллиативной лучевой терапии на симптомные костные метастатические очаги с целью купирования болевого синдрома. [365]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком предстательной железы

- Пациентам рекомендуется лечение анемии, которая возникает как симптом злокачественного новообразования и как нежелательное явление при проведении противоопухолевой лекарственной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Порядок и принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624.2, год утверждения 2024, [Просмотр КР](#)) и в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с эметогенным побочным действием пациентам рекомендуется проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

- У пациентов с метастатическим поражением костей рекомендуется профилактика и лечение костных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется коррекция гепатотоксичности.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>

- При проведении пациентам противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется профилактика и лечения кардиоваскулярных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение дерматологических реакций.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

- Для поддержания метаболических резервов организма онкологического пациента и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) рекомендована нутритивная поддержка. Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение нефротоксичности.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>

- Пациентам рекомендуется профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При планировании противоопухолевой лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Алгоритмы выбора сосудистого доступа, профилактики, диагностики и лечения экстравазации изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs

3.8. Диетотерапия

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

Какие-либо изменения в привычном рационе пациентов нецелесообразны, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования, или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [339].

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение,
медицинские показания
и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации,
в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Любой из радикальных методов лечения пациентов с РПЖ может приводить к развитию нежелательных явлений. Выполнение РПЭ в большей степени может быть ассоциировано с недержанием мочи и эректильной дисфункцией, а лучевая терапия в большей степени связана с развитием циститов и осложнений со стороны кишечника. Тем не менее, с увеличением времени после радикального лечения разница частоты побочных явлений становится статистически не значимой независимо от метода лечения [288, 289].

- **Рекомендовано** пациентам с РПЖ после радикального хирургического лечения выполнять тренировку мышц тазового дна. [340, 366]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *не доказана клиническая эффективность тренировки мышц тазового дна (с обратной биологической связью и без нее), экстракорпоральной магнитной иннервации для устранения недержания мочи [290]. Хирургические вмешательства, включая установку слингов и искусственных сфинктеров, улучшают качество жизни. Общий показатель излечения составляет около 60 % и приводит к улучшению недержания мочи [291]. На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос об оптимальном применении ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа после нервосберегающей РПЭ. С учетом наличия противоречивых данных исследований, направленных на изучение эффективности различных режимов применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа после нервосберегающей РПЭ, конкретных рекомендаций по их использованию нет [292, 293].*

- У пациентов РПЖ, которым проводится системное лечение, **рекомендуется** изменение образа жизни с умеренными аэробными физическими нагрузками, контроль массы тела, психологическое консультирование [294, 367].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

4.1. Пререабилитация

- **Рекомендуется** проведение пререабилитации (включающую физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов) всем пациентам с РПЖ. с целью ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции и снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения РПЖ [295, 297, 299, 368].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- **Рекомендуется** тренировка дыхательных мышц в ходе пререабилитации перед хирургическим лечением у пациентов с РПЖ, имеющих высокий риск развития легочных осложнений с целью снижения послеоперационных легочных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре [296].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

4.2. I этап реабилитации при хирургическом лечении

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к устранению болевого синдрома в послеоперационном периоде с включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, психологических методов коррекции боли (релаксации), чрескожной электростимуляции аккупунктуры [298, 307].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение тактики fast track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения РПЖ [299].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: тактика *fast track rehabilitation* («быстрый путь») и *ERAS* (*early rehabilitation after surgery* – ранняя реабилитация после операции), включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, ранняя мобилизация (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1–2 суток после операции, не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций. Тактика *fast track rehabilitation* уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных осложнений. Тактика *fast track* эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля.

- **Рекомендуется** комплексный *fast track* подход к реабилитации пациентов после лапароскопической простатэктомии [299, 300].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: применение методики *fast track* у пациентов после лапароскопической простатэктомии значительно сокращает длительность госпитализации.

- **Рекомендуется** проведение сеансов массажа медицинского, начиная со 2 суток после операции [306, 307].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 2).

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

4.3. II этап реабилитации при хирургическом лечении

- **Рекомендуется** проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения с целью улучшения качества жизни, психологического состояния, контроля веса [302].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** проведение занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 минут в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность [303, 368].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** проведение аэробных нагрузок длительностью 150 минут в неделю и силовых – 2 раза в неделю [303, 368].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры для снижения болевого синдрома у пациентов РПЖ [304, 307].

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

4.4. III этап реабилитации при хирургическом лечении

- **Рекомендуется** выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни [305].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендован** массаж медицинский для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости [306].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** сочетать массаж медицинский и акупунктуру для коррекции болевого синдрома, тошноты, рвоты и депрессии в послеоперационном периоде у онкологических пациентов [307].

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

4.5. Реабилитация при лучевой терапии

- **Рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни на фоне лучевой терапии [308].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне лучевой терапии [309].

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

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [310].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания

и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика РПЖ

Методы эффективной профилактики РПЖ на сегодняшний день отсутствуют.

Заболеваемость мужчин РПЖ ежегодно увеличивается, значительно чаще возникает у мужчин старше 60 лет. Агрессивность РПЖ может быть обусловлена конкретными генетическими признаками, но для разработки скрининговых программ определения генетических мутаций, влияющих на возникновение агрессивного РПЖ, требуется проведение крупных рандомизированных клинических исследований. Ряд экзогенных факторов, по данным литературы, оказывает влияние на риск возникновения РПЖ у мужчин, подробнее об этом указано в разделе «Этиология РПЖ». На сегодняшний день не существует доказательств пользы применения витаминов, антиоксидантов (N07X - другие препараты для лечения заболеваний нервной системы) и иных лекарственных препаратов для профилактики РПЖ.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение после радикального лечения

Диспансерное наблюдение после радикального лечения направлено на раннее выявление рецидива с помощью активного выявления жалоб, пальцевого ректального

исследования (после лучевой терапии) и оценки динамики ПСА, на основании которой формируется алгоритм дальнейшего обследования.

- **Рекомендована** оценка уровня сывороточного ПСА пациентам с неметастатическим РПЖ, получавшим радикальное лечение.
 - У пациентов, перенесших РПЭ, первая оценка уровня ПСА выполняется через 4 недели, дальнейший алгоритм обследования зависит от уровня маркера.
 - При неопределяемом ПСА (<0,2 нг/мл) и отсутствии факторов риска рецидива ПСА оценивается каждые шесть месяцев в течение трех лет, далее – ежегодно.
 - При неопределяемом ПСА (<0,2 нг/мл) и наличии факторов риска (pT \geq T3a и/или N1 и/или группа градации 4-5 и/или R1) оценка уровня ПСА может осуществляться каждые 1-3 месяца, в зависимости от клинической ситуации [311-313, 340, 370].
 - Контроль ПСА после лучевой терапии показан каждые 3 месяца до достижения надира. В дальнейшем частота оценки уровня ПСА определяется индивидуально (1 раз в 3-12 месяцев) в зависимости от наличия факторов риска рецидива, достижения оптимального надира (<0,5 нг/мл) и времени до достижения надира ПСА. После лучевой терапии уровень ПСА снижается медленнее, чем после РПЭ, интервал до достижения надира ПСА может составлять до трёх лет и более.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам, перенесшим лучевую терапию по радикальной программе, также **рекомендовано** регулярное пальцевое ректальное исследование (каждые 3 месяца до достижения надира ПСА, далее - 1 раз в 6 месяцев до 3 лет, далее – ежегодно) [314].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Радикально пролеченным пациентам с первичными опухолями, не продуцирующими ПСА или продуцирующими ПСА в низкой концентрации, не соответствующей степени распространенности опухолевого процесса, а также больным с грейдом ISUP 4-5 помимо оценки уровня ПСА **рекомендовано** радиологическое обследование, включающее КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфию, 1 раз в 3-6 месяцев в течение 3 лет, далее - ежегодно. Аналогичный объем обследования рекомендован

пациентам с появлением симптомов, подозрительных в отношении рецидива рака простаты [311-314, 340, 370].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Радикально пролеченным пациентам с появлением симптомов, подозрительных в отношении рецидива рака простаты, помимо оценки уровня ПСА **рекомендовано** радиологическое обследование, включающее КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфию, 1 раз в 3-6 месяцев в течение 3 лет, далее – ежегодно [311-314, 340, 370].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При развитии ПСА-рецидива после радикального лечения РПЖ пациентам - потенциальным кандидатам для спасительного лечения **рекомендована** ПСМА-ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса [428].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Радикально пролеченным пациентам с ПСА-рецидивами группы высокого риска, которым спасительное лечение не показано, **рекомендовано** выполнение КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфия. Альтернативой данному объему обследования является ПСМА-ПЭТ/КТ [428].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** продолжать активное динамическое наблюдение после радикального лечения до тех пор, пока пациент может рассматриваться как кандидат для лечения рецидива рака предстательной железы.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Наблюдение за пациентами, получающими системную противоопухолевую терапию

Наблюдение за пациентами, получающими системную противоопухолевую терапию, направлено на выявление прогрессирования заболевания, требующего смены лечебного режима.

- Пациентам, получающим терапию при неметастатическом раке предстательной железы, **рекомендованы:**

- оценка уровня ПСА каждые 3 месяца и концентрации сывороточного тестостерона каждые 6 месяцев или при повышении уровня ПСА;
- при повышении ПСА на 50% от надира или при появлении симптомов, подозрительных в отношении рецидива рака предстательной железы проводятся визуализирующие исследования грудной, брюшной полостей, таза и костной системы. С целью визуализации следует использовать КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства, таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфию или ПСМА-ПЭТ/КТ всего тела с контрастным усилением;
- пациентам с первичными опухолями, не продуцирующими ПСА или продуцирующими ПСА в низкой концентрации, не соответствующей степени распространенности опухолевого процесса, а также больным с грейдом ISUP 4-5 помимо оценки уровня ПСА показано радиологическое обследование, включающее КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфию, 1 раз в 3-6 месяцев [165, 323].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Пациентам с диссеминированным раком предстательной железы, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендована** оценка уровня ПСА, тестостерона сыворотки крови и визуализирующие исследования грудной, брюшной полостей, таза и костной системы каждые 3 месяца. С целью визуализации следует использовать сопоставимые методы радиологического обследования до и в процессе контроля эффективности лечения диссеминированного рака предстательной железы. В качестве методов визуализации необходимо применять КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением, остеосцинтиграфию или ПСМА-ПЭТ/КТ всего тела с контрастным усилением. График и конкретный режим обследования может быть модифицирован в соответствии с симптомами, характеристиками и динамикой опухолевого процесса [165, 323, 341].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий:

- во время наблюдения за пациентами, получающими АДТ, необходимо контролировать симптомы, связанные с метаболическим синдромом в качестве побочного эффекта АДТ, а также проводить мониторинг показателей гемоглобина,

сывороточного креатинина, щелочной фосфатазы, липидного профиля и уровня гликированного гемоглобина (по показаниям).

- наблюдение за носителями герминальных генетических вариантов, имеющих повышенный риск развития РПЖ, имеет свои особенности. Схема динамического наблюдения при наследственном РПЖ зависит, прежде всего от того, в каком гене выявлена мутация. При этом необходимо учитывать повышенный риск развития не только РПЖ, но и других злокачественных новообразований [517, 524, 525]. Согласно рекомендациям Московского общества медицинских генетиков (МОМГ), предлагаются схемы обследования при выявлении патогенного герминального варианта в основных генах-кандидатах наследственного РПЖ:

BRCA1, BRCA2:

с 40 лет: скрининг РПЖ – пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА 1 раз в год; с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего известного РМЖ у мужчин в семье): обследование молочной железы у мужчин 1 раз в год; с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы – МРТ с контрастированием и/или эндоскопическое УЗИ 1 раз в год.

TP53:

с 18 лет: для исключения меланомы осмотр онколога/дерматолога 1 раз в год, а также поиск злокачественных опухолей других локализаций с учетом семейного анамнеза – МРТ 1 раз в год; с 25 лет (или за 5 лет до самого раннего колоректального рака в семье): скрининг рака толстой кишки и желудка – колоноскопия и ЭФГДС 1 раз в 2-5 лет в зависимости от возраста пациента; с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы – МРТ с контрастированием и/или эндоскопическое УЗИ 1 раз в год.

PALB2:

с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы – МРТ с контрастированием, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое УЗИ 1 раз в год.

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2:

с 22 лет (или за 2-5 лет до самого раннего колоректального рака в семье, если он диагностирован до 25 лет): скрининг колоректального рака – колоноскопия 1 раз в 1-2 года в зависимости от возраста пациента; с 27 лет (или за 2-5 лет до самого раннего рака желудка в семье): скрининг рака желудка – ЭФГДС 1 раз в 1-2 года; с 50 лет (или за 10 лет до самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): скрининг рака поджелудочной железы – МРТ с контрастированием и/или эндоскопическое УЗИ 1 раз в год; при мутации в гене MSH2 с 32 лет: скрининг уротелиального рака – обследование органов мочевыделительной системы, цитологический анализ мочи.

Динамическое наблюдение при выявленных герминальных мутациях в других генах-кандидатах наследственного РПЖ, которые отсутствуют в рекомендациях МОМГ, можно выстраивать с учетом рекомендаций NCCN [402, 403, 428].

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

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

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-

специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с РПЖ.

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации РПЖ, не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

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

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы)

медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях,

состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

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

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

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

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара (биопсия предстательной железы);

2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (радикальная простатэктомия, лучевая терапия – брахитерапия, дистанционная и другие виды лучевой терапии, химиотерапия, фокальные методы лечения), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

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

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

3. в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

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

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

7. Дополнительная информация

(в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз определяется стадией, на которой выявлен РПЖ, а также степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с I–II стадией после проведения радикального лечения (радикальной простатэктомии и лучевой терапии) составляет 70–90 %, общая выживаемость – 85–97 %. При выявлении РПЖ на стадии метастатического процесса средний период до прогрессирования процесса на фоне лечения составляет 24–36 мес.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено трансректальное пальцевое исследование	1	A
2	Выполнено исследование уровня общего простатоспецифического антигена в крови	2	A
3	Выполнено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы	4	C
4	Выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования	2	B
5	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала предстательной железы и/или метастатических очагов	3	C
6	Выполнена магнитно-резонансная томография малого таза (мультипараметрическая) пациенту с установленным диагнозом РПЖ	2	B
7	Выполнена сцинтиграфия костей всего тела пациенту с установленным диагнозом РПЖ при наличии неблагоприятного(-ых) фактора(-ов) (уровень общего ПСА крови более 20 нг/м,	1	A

	наличие в биопсийном материале опухоли с градацией 4 или 5 по шкале Глисона (ISUP 2–5)), а также при наличии клинических признаков костного метастазирования заболевания		
8	Выполнено хирургическое лечение пациенту с локализованным раком предстательной железы	1	A

Список литературы

1. Stanford J.L., Stephenson R.A., Coyle L.M. et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995. SEER Program, National Cancer Institute, NIH Pub.; 99–4543, Bethesda: MD; 1999.
2. Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H. et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337–437.
3. Stewart R.W. et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44:47.
4. Tan D.S. et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol* 2016;34:91.
5. Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377–387.
6. Jansson K.F. et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:656.
7. Key T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:39.
8. Alexander D.D. et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer* 2015;67:543.
9. Lippi G. et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:587.
10. Chen P. et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1260.
11. Ilic D. et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012;72:269.
12. Bylsma L.C. et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* 2015;14:125.
13. Kristal A.R. et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1494.
14. Nyame Y.A. et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34:1345.
15. Lippman S.M. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39.

16. Kramer B.S. et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009;27:1502.
17. Andriole G.L. et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192.
18. Thompson I.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215.
19. Haider A. et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries. *J Urol* 2015;193:80.
20. Zhou C.K. et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2016;183:210.
21. Lian W.Q. et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit* 2015;21:1902.
22. Rao D. et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015;8:2817.
23. Raslau D. et al. The risk of prostate cancer in pilots: a meta-analysis. *Aerosp Med Hum Perform* 2015;86:112.
24. Islami F. et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol* 2014;66:1054.
25. Zhang X.L. et al. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:17977.
26. Huang T.B. et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1715.
27. Bhindi B. et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology* 2014;84:1073.
28. Lin S.W. et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012;131:E1015.
29. Pabalan N. et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:352.
30. Rider J.R. et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016;70:974.

31. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 Jan 8. pii: a030361. DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
32. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 276 с.
33. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. - Москва: МНИИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – илл. – 275 с.
34. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A. 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 February;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.
35. Pedersen K.V., Carlson P., Varenhorst E. et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990;300:1041–1044.
36. Chodak G.W. Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology* 1989;34(Suppl. 4):10–12.
37. Crawford E.D., Schutz M.J., Clejan S. et al. The effect of digital rectal examination on prostatespecific antigen levels. *JAMA* 1992;267:2227–2228.
38. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860–864.
39. Edwards J.E., Moore R.A. Finasteride in the treatment of clinical benignprostatic hyperplasia: A systematic review of randomized trials. *BMC Urology* 2002;2:14.
40. Thompson I.M. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239.
41. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151:1283–1290.
42. Lodding P., Aus G., Bergdahl S. et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 1998;159:899–903.

43. Dong F. et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008;180:150.
44. Loeb S. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015;67:619.
45. Benson M.C., Olsson C.A. Prostate specific antigen density – roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994;74:1667–1673.
46. Zlotta A.R., Djavan B., Marberger M., Schulman C.C. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J. Urol* 1997;157:1315–1321.
47. Catalona W.J. et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542.
48. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56(2):255–260.
49. Carter H.B. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215.
50. Catalona W.J., Beiser J.A., Smith D.S. Serum free prostatespecific antigen and prostatespecific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997;158:2162–2167.
51. Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A. et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;19:3352–3359.
52. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. P. et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;227:1445–1451.
53. Smith J.A., Lange R.A., Janknegt R.A. et al. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol* 1997;157:1329–1334.
54. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008;54:976.
55. O’Brie M.F. et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591.

56. Vickers A.J. et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398.
57. Deras I.L. et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587.
58. Hessels D. et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8.
59. Nakanishi H. et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804.
60. Hessels D. et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10.
61. Auprich M. et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045.
62. Haese A., Graefen M., Steuber T., Becker C., Pettersson K., Piironen T., Noldus J., Huland H., Lilja H. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate* 2001 Oct 1;49(2):101–9.
63. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N; MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):100-109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
64. Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyanage S, Pavlou M, Omar R, Chinegwundoh F, Patki P, Shah TT, Hamid S, Ghei M, Gilbert K, Campbell D, Brew-Graves C, Arumainayagam N, Chapman A, McLeavy L, Karatziou A, Alsaadi Z, Collins T, Freeman A, Eldred-Evans D, Bertonecelli-Tanaka M, Tam H, Ramachandran N, Madaan S, Winkler M, Arya M, Emberton M, Ahmed HU. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol.* 2022 Mar;23(3):428-438. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00016-X.
65. Alghamdi D, Kernohan N, Li C, Nabi G. Comparative Assessment of Different Ultrasound Technologies in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 15;15(16):4105. doi: 10.3390/cancers15164105.

66. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520–1525.
67. Patel U., Rickards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation. *Br J Urol* 1994;74(5):590–595.
68. Smeenge M. et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110:942.
69. Bratan F. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23:2019.
70. Le J.D. et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015;67:569.
71. Borofsky S. et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology* 2018;286:186.
72. Moldovan P. et al. Accuracy of Elastic Fusion of Prostate Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images under Routine Conditions: A Prospective Multi-Operator Study. *PLoS One* 2016;11:e0169120.
73. Eichler K. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605.
74. Shariat S.F. et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008;10:262.
75. Pelzer A.E. et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol* 2005;48:916.
76. Davis M., Sofer M., Kim S.S., Soloway M.S. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol* 2002;167(2)Pt.1:566–570.
77. Roberts M.J. et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology* 2017;104:11.
78. Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85(6):682–685.
79. Knobloch R. et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002;41:508.

80. Alavi A.S., Soloway M.S., Vaidya A. et al. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol* 2001;166(4):1343–1345.
81. Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151(6):1571–1574.
82. Richie J.P. et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42:365.
83. Carvalhal G.F. et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol* 1999;161:835.
84. Ericson K.J. et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol* 2017;24:8714.
85. Epstein J.I. et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820.
86. Merrimen J.L. et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009;182:485.
87. Kronz J.D. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001;32:389.
88. Guo C.C. et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol* 2006;19:1528.
89. Walz J. et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498.
90. Moran B.J. et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006;176:1376.
91. Linzer D.G. et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996;48:757.
92. Zigeuner R. et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003;62:883.
93. Smeenge M. et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110:942.
94. Smith J.A.Jr. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902.

95. Wang R. et al. Prebiopsy mp-MRI Can Help to Improve the Predictive Performance in Prostate Cancer: A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients. *Clin Cancer Res* 2017;23:3692.
96. Mitterberger M. et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007;100:47.
97. Sauvain J.L. et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:21.
98. Schnall M.D., Imai Y., Tomaszewski J. et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991;178:797–802.
99. de Rooij M. et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:233.
100. Jager G.J. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:845.
101. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P. et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;227:1445–1451.
102. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110–114.
103. Partin A.W. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843.
104. Harisinghani M.G. et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491.
105. Hovels A.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387.
106. Link R.E., Morton R.A. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):491–498.
107. Heck M.M. et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:694.
108. Budiharto T. et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125.

109. van Leeuwen P.J. et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int* 2017;119:209.
110. Briganti A. et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010;57:551.
111. Abuzallouf S. et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004. 171:2122.
112. Wolff J.M., Ittel T.H., Borchers H. et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999;19:2653–2655.
113. Tosoian J.J. et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379.
114. Chodak G.W., Thisted R.A., Gerber G.S. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Eng J Med* 1994;330:242–248.
115. Lu-Yao G.L. et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama* 2009;302:1202.
116. Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975–980.
117. Wilt T.J. et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132.
118. Lundgren R. Nordle O., Josefsson K. Immediate estrogen or estramustinephosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: A randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;153:1580–1586.
119. Hamdy F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415.
120. Tosoian J.J. et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379.
121. Albertsen P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232.
122. Bill-Axelson A. et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319.

123. Wilt T.J. et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132.
124. Hamdy F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415.
125. Yaxley J.W. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388:1057.
126. Coughlin G.D. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:1051.
127. Adolfsson J. et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007;52:1028.
128. Jonsson E. et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:265.
129. Lu-Yao G.L. et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama* 2009;302:1202.
130. Albertsen P.C. et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:439.
131. Iversen P. et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004.
132. Fossati N. et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72:84.
133. Mattei A. et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53:118.
134. Briganti A. et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480.
135. Gandaglia G. et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72:632.

136. Cimino S. et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2017;51:345.
137. Roach M. 3rd et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33.
138. Dell'Oglio P. et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2014;28:416.
139. Hinev A.I. et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014.
140. Wit E.M.K. et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol* 2017;71:596.
141. van der Poel H.G. et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int* 2017.
142. Bader P. et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514.
143. Passoni N.M. et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int* 2014;114:503.
144. Steuber T. et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939.
145. Zorn K.C. et al. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol* 2007;21:1345.
146. Rud E. et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol* 2015;68:487.
147. Engel J. et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:754.
148. Kumar S. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006019.
149. Ramsay C. et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16:1.

150. Burkhard F.C. et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:336.
151. Davis J.W. et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int* 2011;108:993.
152. Briganti A. et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1006.
153. Chade D.C. et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961.
154. Philippou Y. et al. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus* 2016;2:158.
155. Michalski J., Pisansky T.M., Lawton C.A. et al. Prostate cancer. Eds. Gunderson L.L. et al. *Clinical radiation oncology*. Third ed. Philadelphia: Elsevier saunders; 2012. P. 1037–1097.
156. Perez C.A. Prostate. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology* (3rd ed.). C.A. Perez, L.W. Brady (eds.). – Lippincott, Philadelphia; 1998. P. 1583–1694.
157. Perez & Brady's. *Principles and Practice of Radiation Oncology* (seventh edition) / eds. E.C. Halperin, D.E. Wazer, C.A. Perez, L.W. Brady. Wolters Kluwer, Philadelphia; 2019. Chapter 69–70. P. 1560–1622.
158. Beckendorf V., Guerif S., Le Prisé E. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1056–1063.
159. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I. et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(4):464–473.
160. 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(1):104–109.
161. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L. et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67–74.

162. Kalbasi A., Li J., Berman A.T. et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncology* 2015;1(7):897–906.
163. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J. A randomized trial of 79.2 Gy versus 70.2 Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33 (supplement 7, abstract 4).
164. D'Amico A.V., Whittington R., Malkovicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–974.
165. Mohler J.L., Srinivas S., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer. In: *NCCN Guidelines Version 4. 2019*.
166. Хмелевский Е.В. Рак предстательной железы. В кн. *Стандарты лучевой терапии*. Под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. ГЭОТАР-Медиа; 2019. С. 191–201.
167. Lawton C.A., Michalski J., El-Naqa I. et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):383–387.
168. Harris V., Staffurs J., Esmail A. et al. Consensus Guidelines and Contouring Atlas for pelvis node delineation in prostate and pelvis node Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:874–883.
169. Marks L.B., Ten Haken R.K., Martel M.K. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S1–2.
170. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей: пер. с англ. / под общ. ред. С.И. Ткачева. – М.: АМФР; 2015. 250 с.
171. Gay H.A., Barthold H.J., O'Meara E. et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):e353–362.
172. Cox J.D., Stetz J.A., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–1346.
173. Pollack A., Walker G., Horwitz E.M. et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3860–3868.

174. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S. et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1172–178.
175. Incrocci L., Wortel R.C., Alemany W.G. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061–1069.
176. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H. et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047–1060.
177. Lee W.R., Dignam J.J., Amin M.B. et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2325–2332.
178. Merrick G., Butler W., Lief J., Dorsey A. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2000;47:121–128.
179. Wallner K., Lee H., Wasserman S., Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1997;37(3):565–9.
180. Hughes S., Wallner K., Merrick G., Miller S., True L.D. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer* 2001;96 Suppl:79–82.
181. Grann A., Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1998;40(1):135–138.
182. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E., Galbreath R.W., Adamovich E. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004;64(4):754–759.
183. Implementation of High Dose Rate Brachytherapy in Limited Resource Settings. IAEA; 2015. 116 p.
184. Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В. и соавт. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомогновенной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;3:10–23.

185. James N.D. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028.
186. Glass T.R. et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164.
187. Gravis G. et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol* 2015;68:196.
188. Gravis G. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70:256.
189. Sweeney C.J. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737.
190. Hussain M. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984.
191. Pagliarulo V. et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:11.
192. Albertsen P.C. et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65(3):565–573.
193. Margel D. et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 2019;101097JU00000000000000384. DOI: 10.1097/JU.00000000000000384.
194. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02663908.
195. Schroder F.H. et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int.* 2010 Jul;106(2):182–7.
196. Kunath F. et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD009266.
197. Niraula S. et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029.

198. Sciarra A. et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? *Eur Urol* 2014;65:905.
199. Botrel T.E. et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2014;14:9.
200. Brungs D. et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:105.
201. Magnan S. et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1261.
202. Hussain M. et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314.
203. Hussain M. et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol* 2016;34:280.
204. Verhagen P.C. et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol* 2014. 32:1287.
205. Calais da Silva F. et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2014;66: 232.
206. Abrahamsson P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57:49.
207. Boustead G., Edwards S. J. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials //BJU international. – 2007. – T. 99. – №. 6. – C. 1383-1389.
208. Nair B. et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003506.
209. Eisenberger M.A. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036.
210. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491.
211. Schmitt B. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001526.

212. Akaza H. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437.
213. James N.D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338.
214. Fizazi K. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352.
215. James N.D. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163.
216. Gravis G. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149.
217. Smith T.J. et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199.
218. Sydes M.R. et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29:1235.
219. Wallis C.J.D. et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73:834.
220. Kim N. Chi et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24.
221. Andrew J. Armstrong et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 687–687.
222. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 Jul 11;381(2):121–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2.
223. Boeve L.M.S. et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2018;S0302:30658.

224. Ost P. et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446.
225. Miszczyk M. et al. The efficacy and safety of Metastasis-directed therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2015;85:125.
226. Eisenhauer E.A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228.
227. Smith M.R. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918.
228. Smith M.R. et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077.
229. Hussain M. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465.
230. Smith M.R. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408.
231. Hussain M. et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868.
232. Taylor C.D. et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167.
233. Ryan C.J. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138.
234. Ryan C.J. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152.
235. Roviello G. et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4636.
236. Beer T.M. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424.

237. Graff J.N. et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27:286.
238. Evans C.P. et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;70:675.
239. Shore N.D. et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:153.
240. Beer T.M. et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71:151.
241. Tannock I.F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502.
242. Scher H.I. et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402.
243. Armstrong A.J. et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203.
244. Italiano A. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1368.
245. Horgan A.M. et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol* 2014;5:119.
246. Kellokumpu-Lehtinen P.L. et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117.
247. de Bono J.S. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147.
248. Scher H.I. et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1623.

249. Sartor A. et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract5006.
250. Eisenberger M. et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198.
251. Resnick M.J. et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33:1078.
252. Parker C. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213.
253. Hoskin P. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397.
254. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
255. Smith M.R. et al. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with mCRPC. ESMO Congress Oct 19-23, 2018, Munich, Germany; 2018.
256. de Bono J.S. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995.
257. Fizazi K. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983.
258. Scher H.I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187.
259. de Bono J.S. et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 2017;71:656.

260. Badrising S. et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer* 2014;120:968.
261. Zhang T. et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:473.
262. Antonarakis E.S. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028.
263. Attard G. et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol* 2018;36:2639.
264. Annala M. et al. Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer Discov.* 2018 Apr;8(4):444-457.
265. Clarke N. et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975.
266. Le D.T. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509.
267. Gillessen S. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589.
268. Aggarwal R. et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1:78.
269. Payne H. et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol* 2011;29:593.
270. Pezaro C.J. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:270.
271. Ohlmann C et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5:abstract #289.
272. Gillessen S. et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018;73:178.

273. Esper P.S. et al. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15:56.
274. Dy S.M. et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008;26:3879.
275. Hartsell W.F. et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798.
276. Hoskin P. et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
277. Frankel B.M. et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J* 2007;7:575.
278. Dutka J. et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5:276.
279. Frankel B.M. et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007;61:531.
280. Marco R.A. et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:642.
281. Saad F. et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458.
282. Fizazi K. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813.
283. Smith M.R. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–755.
284. Smith M.R. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39.
285. Stopeck A.T. et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24:447.
286. Aapro M. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420.

287. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, S. Otto, Editor. 2015, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
288. Resnick M.J. et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436.
289. Barocas D.A. et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA* 2017;317:1126.
290. Anderson C.A. et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD001843.
291. Chen Y.C. et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0130867.
292. Pavlovich C.P. et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int* 2013;112:844.
293. Philippou Y.A. et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD012414.
294. Dieperink K.B. et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:3005.
295. Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2103;92:715–727.
296. Singh F. et al. A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients //Surgical oncology. – 2013. – T. 22. – №. 2. – C. 92-104.
297. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R., Desai A., Gourevitch D., Tolosa I., Vohra R. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2015 Dec;22(13):4117–23. DOI: 10.1245/s10434-015-4550-z. Epub 2015 Apr 14.
298. Swarm R., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. et al; NCCN Adult Cancer Pain. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1046–1086.
299. Azhar R.A., Bochner B., Catto J., Goh A.C., Kelly J., Patel H.D., Pruthi R.S., Thalmann G.N., Desai M. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol* 2016 Jul;70(1):176–187.
300. Lin C., Wan F., Lu Y., Li G., Yu L. & Wang M. (2018). Enhanced recovery after surgery protocol for prostate cancer patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy. *The*

Journal of international medical research;47(1):114–121.

301. Shin K.Y., Guo Y., Konzen B., Fu J., Yadav R., Bruera E. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90 (5):63–S68.

302. Bourke L., Homer K.E., Thaha M.A., Steed L., Rosario D.J., Robb K.A. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2014;110:831–841.

303. Hunter E.G., Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. *J Appl Gerontol* 2013;32(4): 443–456.

304. Frisk J. et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer—a prospective multicenter study with long-term follow-up //european urology. – 2009. – T. 55. – №. 1. – C. 156-163.

305. Segal R., Zwaal C., Green E., Tomasone J.R., Loblaw A., Petrella T. Exercise for People with Cancer Guideline Development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2017;24(4):e290–e315.

306. Boyd C., Crawford C., Paat C.F., Price A., Xenakis L., Zhang W. Evidence for Massage Therapy Working G: The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations- A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med* 2016;17(8):1553–1568.

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

308. Kessels E., Husson O., van der Feltz-Cornelis C.M. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:479–494.

309. Rief H., Omlor G., Akbar M., Welzel T., Bruckner T., Rieken S., Haefner M.F., Schlamp I., Gioules A., Habermehl D. et al. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy – first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer* 2014;14:67.

310. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. *Photomed Laser Surg* 2015;33(10):487–491.

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

312. Teeter A.E. et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol* 2018;199:713.
313. Stephenson A.J. et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24:3973.
314. Horwitz E.M. et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005;173:797.
315. Oefelein M.G. et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995;154:2128.
316. Barry M.J. et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J. Urol* 1992 Nov;148(5):1549–57.
317. Cockett A.T.K. et al. Recommendations of the International Consensus Committee concerning Prostate Symptom Score (IPSS) and Quality of Life Assessment; in *The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Patronized by WHO. SCI 1994, pp. 553–55.
318. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*, 2015. 194: 65.
319. Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 2011. 185: 1650.
320. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581.
321. Carlsson, S., et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 46.
322. Albright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015. 75: 390.
323. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_158
324. Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 23322.

325. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, et al. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 May;30(2):279-93.
326. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*, 2008. 53: 941.
327. Eifler J. B. et al. Pelvic lymph node dissection is associated with symptomatic venous thromboembolism risk during laparoscopic radical prostatectomy // *The Journal of urology.* – 2011. – T. 185. – №. 5. – C. 1661-1666
328. Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014.
329. Hofman, M.S., et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*, 2018. 122: 783.
330. Gabriele, D., et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*, 2016. 34: 517.
331. Briganti, A., et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*, 2010. 57: 551.
332. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312
333. Seider MJ, et al. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. *Ann Nucl Med.* 2018 Oct;32(8):553-560. doi: 10.1007/s12149-018-1278-4.
334. Seidenfeld J. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 4;132(7):566-

335. Crnalic S, et al. Early diagnosis and treatment is crucial for neurological recovery after surgery for metastatic spinal cord compression in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2013 May;52(4):809-15. doi: 10.3109/0284186X.2012.705437.
336. Boevé LMS, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019 Mar;75(3):410-418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
337. Mateo J, et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Feb;75(2):285-293. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
338. Rexer H, et al. Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199)-study AP 93/16 of the AUO. *Urologe A.* 2017 Nov;56(11):1471-1472. doi: 10.1007/s00120-017-0519-9.
339. Lane JA, et al. ProDiet: A Phase II Randomized Placebo-controlled Trial of Green Tea Catechins and Lycopene in Men at Increased Risk of Prostate Cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2018 Nov;11(11):687-696. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0147.
340. Santa Mina D, et al. A pilot randomized trial of conventional versus advanced pelvic floor exercises to treat urinary incontinence after radical prostatectomy: a study protocol. *BMC Urol.* 2015 Sep 16;15:94. doi: 10.1186/s12894-015-0088-4.
341. Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220/
342. Cornud, F., et al. Precision Matters in MR Imaging-targeted Prostate Biopsies: Evidence from a Prospective Study of Cognitive and Elastic Fusion Registration Transrectal Biopsies. *Radiology*, 2018. 287: 534.
343. Алексеева Г. Н. и др. Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования пациентов с подозрением на злокачественные новообразования предстательной железы //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №. 3 (45).
344. Ilic D. et al. Screening for prostate cancer //Cochrane database of systematic reviews. – 2013. – №. 1.
345. Russo G. I. et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and 4-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer //Clinical genitourinary cancer. – 2017. – Т. 15. – №. 4. – С. 429-439. e1.

346. Loeb S. et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer //The Journal of urology. – 2015. – T. 193. – №. 4. – C. 1163-1169.
347. Liu Y. et al. Prostate health index in predicting the results of prostate biopsy for prostate cancer: a meta-analysis. – 2014.
348. Song J. M. et al. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic Korean men //Yonsei medical journal. – 2005. – T. 46. – №. 3. – C. 414-424.
349. Zhang L. et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer //European radiology. – 2017. – T. 27. – №. 12. – C. 5204-5214.
350. Hamoen E. H. J. et al. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis //European urology. – 2015. – T. 67. – №. 6. – C. 1112-1121.
351. Luo Y. et al. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. – 2014.
352. Drost F. J. H. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 4.
353. Hegarty J. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 11.
354. Jayadevappa R. et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments for patient-centered outcomes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA Compliant) //Medicine. – 2017. – T. 96. – №. 18.
355. Mahran A. et al. Younger Men With Prostate Cancer Have Lower Risk of Upgrading While on Active Surveillance: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature //Urology. – 2018. – T. 121. – C. 11-18.
356. Simpkin A. J. et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer //European urology. – 2015. – T. 67. – №. 6. – C. 993-1005.
357. Shelley M. D. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma //Cancer treatment reviews. – 2009. – T. 35. – №. 1. – C. 9-17.

358. Hosseini S. A. et al. Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis //Medical journal of the Islamic Republic of Iran. – 2016. – T. 30. – C. 317.
359. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol, 2012. 61: 11.
360. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
361. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD001526.
362. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer, 2009. 115: 3437.
363. Rydzewska L. H. M. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis //European journal of cancer. – 2017. – T. 84. – C. 88-101.
364. Sun G. et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis //Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. – Elsevier, 2018. – T. 36. – №. 12. – C. 505-517
365. Westhoff P. G. et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases // International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2015. – T. 93. – №. 3. – C. 694-701.
366. Aydın Sayılan A., Özbaş A. The effect of pelvic floor muscle training on incontinence problems after radical prostatectomy //American journal of men's health. – 2018. – T. 12. – №. 4. – C. 1007-1015.
367. Buffart L. M. et al. The effect, moderators, and mediators of resistance and aerobic exercise on health-related quality of life in older long-term survivors of prostate cancer //Cancer. – 2015. – T. 121. – №. 16. – C. 2821-2830.
368. Baguley B. J. et al. The effect of nutrition therapy and exercise on cancer-related fatigue and quality of life in men with prostate cancer: a systematic review //Nutrients. – 2017. – T. 9. – №. 9. – C. 1003.
369. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhagen PCMS, van Andel G et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined

with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019 Mar;75(3):410-418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008. Epub 2018 Sep 25.

370. Loblaw A. et al. Follow-up care for survivors of prostate cancer—clinical management: a program in evidence-based care systematic review and clinical practice guideline // *Clinical Oncology.* – 2017. – T. 29. – №. 11. – C. 711-717.

371. Tokas T. et al. A 12-year follow-up of ANNA/C-TRUS image-targeted biopsies in patients suspicious for prostate cancer // *World journal of urology.* – 2018. – T. 36. – №. 5. – C. 699-704.

372. Boustead G., Edwards S. J. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BJU international.* – 2007. – T. 99. – №. 6. – C. 1383-1389.

373. Yu T. et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures // *PloS one.* – 2016. – T. 11. – №. 5. – C. e0154499.

374. Nilsson S., Norlén B. J., Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer // *Acta Oncologica.* – 2004. – T. 43. – №. 4. – C. 316-381.

375. Morris, D. E., Emami, B., Mauch, P. M., Konski, A. A., Tao, M. L., Ng, A. K., ... Tepper, J. E. (2005). Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 62(1), 3–19. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.666

376. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000; 85: 682–5.

377. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on urological infections. *Eur. Assoc. Urol.* 2015; 50–8.

378. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *Am. Urol. Assoc.* 2014; 1–45.

379. Yasuda M, Nakane K, Yamada Y et al. Clinical effectiveness and safety of tazobactam/piperacillin 4.5 g for the prevention of febrile infectious complication after prostate biopsy. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20: 631–4.

380. Togo Y, Kubo T, Taoka R et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) - A multi-center retrospective study. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20: 232–7.

381. Rutter CE, Yu JB, Wilson LD, Park HS. Assessment of national practice for palliative radiation therapy for bone metastases suggests marked underutilization of single-fraction regimens in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):548–55.
382. Boyer MJ, Salama JK, Lee WR. Palliative radiotherapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2014 Apr;28(4):306-12.
383. Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, Anderson E, Lin M, Pei X, Weiji S, Voros L, Cohen G, Yamada Y, Zelefsky MJ. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy*. 2017 Nov - Dec;16(6):1091-1098. doi: 10.1016/j.brachy.2017.07.013. Epub 2017 Aug 21.
384. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. Epub 2016 Aug 31.
385. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, Grubmüller B, Gandaglia G, Briganti A, Karnes RJ. Cyoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol*. 2018 May;1(1):46-53. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.002. Epub 2018 May 15.
386. Pepdjonovic, L., et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*, 2017. 35: 1199.
387. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate cancer v.2.2020 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
388. de Bono et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from > 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study // *Annals of Oncology*. Elsevier, 2019. Vol. 30. P. v328–v329
389. de Bono, J. et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa1911440 (2020) doi:10.1056/NEJMoa1911440.
390. LYNPARZA (olaparib) US prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020
391. de Bono, et al. PROfound: Efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination

repair (HRR) gene alterations. Presented at ASCO GU 2020, 13th–15th February, San Francisco, CA. Poster F14

392. «Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости (коллектив авторов: Белозерова М. С., Кочетова Т. Ю., Крылов В. В.) Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 448–454». 448–454. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-448-454

393. «EANM Guidelines for Radionuclide Therapy of Bone Metastases With Beta-Emitting Radionuclides» (Authors: Daria Handkiewicz-Junak, Thorsten D. Poeppel, Lisa Bodei, Cumali Aktolun, Samer Ezziddin, Francesco Giammarile, Roberto C. Delgado-Bolton, Michael Gabriel) Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018 May; 45(5):846-859. DOI: 10.1007/s00259-018-3947-x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453701/>

394. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.В.Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова –СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с ISBN 978-5-9908557-0-0

395. WHO (World Health Organization). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. IARC Press, Lyon, France. 2016

396. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland. Version: Prostate 1.0.0.1 Protocol Posting Date: November 2021; 4.1.0.0 Protocol Posting Date: June 2021; 4.2.0.1 Protocol Posting Date: November 2021. Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual. College of American Pathologists.

397. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

398. Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала. Руководство для врачей под редакцией Ю.А.Криволапова/-М.: Практическая медицина, 2019 г.- 352 с. ISBN: 978-5-98811-574-81.

399. Трепанобиопсия предстательной железы: взгляд морфолога Н.А. Горбань, А.Г. Кудайбергенова. / - М.: ИД "АБВ-пресс", 2017. - 152 с. : ил. ISBN:978-5-903018-51-2

400. Московская урологическая практика / Редактор Д.Ю. Пушкарь. – М.: ООО ИД «АБВ-пресс», 2019. - 816 с. ISBN:978-5-903018-76-5

401. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Jonathan I Epstein 1, William C Allsbrook Jr, Mahul B Amin, Lars L Egevad, ISUP Grading Committee. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1228-42. doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.

402. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 1.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Дата обращения: 14.10.2021 г

403. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment (Version 1.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Дата обращения: 18.10.2021 г

404. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2019;15(4):18-29

405. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Диагностическая значимость PCA3, TMPRSS2:ERG и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы. Онкоурология. 2020;16(2):65-73

406. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы. Онкоурология. 2020;16(4):82-88

407. WHO (World Health Organization). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. IARC Press, Lyon, France. 2016.

408. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Jonathan I Epstein 1, William C Allsbrook Jr, Mahul B Amin, Lars L Egevad, ISUP Grading Committee. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1228-42. doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1

409. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland. Version: Prostate 1.0.0.1 Protocol Posting Date: November 2021; 4.1.0.0 Protocol Posting Date: June 2021; 4.2.0.1 Protocol Posting Date: November 2021. Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual. College of American Pathologists. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

410. Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала. Руководство для врачей под редакцией Ю.А.Криволапова/-М.: Практическая медицина, 2019 г.- 352 с. ISBN: 978-5-98811-574-8
411. Трепанобиопсия предстательной железы: взгляд морфолога Н.А. Горбань, А.Г. Кудайбергенова. / - М.: ИД "АБВ-пресс", 2017. - 152 с. : ил. ISBN:978-5-903018-51-2
412. Московская урологическая практика / Редактор Д.Ю. Пушкарь. – М.: ООО ИД «АБВ-пресс», 2019. - 816 с. ISBN:978-5-903018-76-5
413. Fizazi K, Shore N, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14.
414. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre MA, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
415. Saad, F., Bögemann, M., Suzuki, K. et al. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: focus on second-generation androgen receptor inhibitors. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24, 323–334 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41391-020-00310-3>
416. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755
417. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al.: Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. Epub 2014 Oct 17
418. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al.; Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1306-16. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. Epub 2016 Jul 26
419. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al.: Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):738-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. Epub 2014 May 13

420. Rizzini, E.L., Dionisi, V., Ghedini, P. et al. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep* 10, 6681 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63302-2>
421. C. Carrie, A. Hasbini, Guy de Laroche et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):747-756.
422. A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):1023-1033.
423. Wisser VCH et al. Commercialized blood-, urinary- and tissue-based biomarker tests for prostate cancer diagnosis and prognosis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3790.
424. Gil-Sousa D. et al. Prostate biopsy evolution and the need for repeat biopsy - the role of image and new prostate cancer biomarkers. *Arch Esp Urol.* 2019;72(7):677-689.
425. Olleik G. et al. Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: a systematic review. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1340-1351.
426. Oerther B., Nedelcu A., Engel H. et al. Update on PI-RADS Version 2.1 Diagnostic Performance Benchmarks for Prostate MRI: Systematic Review and Meta-Analysis // *Radiology*. 2024 Aug;312(2):e233337. doi: 10.1148/radiol.233337.
427. Weinreb JC, Barentz JO, Choyke PL, et al. . PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System, v2.1 [homepage on the Internet]. American College of Radiology; 2019. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>
428. NCCN Guidelines, Prostate cancer v2.2022
429. Xiao Y. et al. Comprehensive analysis of DNA damage repair deficiency in 10,284 pan-cancer study. *Ann Transl Med.* 2021;9(22):1661.
430. Smithgall MC et al .Investigation of discrepant mismatch repair immunohistochemistry and microsatellite instability polymerase chain reaction test results for gynecologic cancers using next-generation sequencing. *Hum Pathol.* 2022;119:41-50.
431. Hempelmann J.A. et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):29.
432. Abida W. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):471-478.

433. Salem ME et al. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. *Int J Cancer*. 2020;147(10):2948-2956
434. Saad F. et al, PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)., *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 6; abstr 11)
435. Takeshima Y. et al. The association between the parameters of uroflowmetry and lower urinary tract symptoms in prostate cancer patients after robot-assisted radical prostatectomy. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275069.
436. Descazeaud A, Robert G., de La Taille A. How to evaluate BPH-related SBAUs in clinical practice and research? *Prog Urol*. 2018;28(15):830-838.
437. Pesapane F. et al. Imaging of distant metastases of prostate cancer. *Med Oncol*. 2018;35(11):148.
438. Park S. et al. Differentiation of bone metastases from prostate cancer and benign red marrow depositions of the pelvic bone with multiparametric MRI. *Magn Reson Imaging*. 2020;73:118-124.
439. Taphoorn M. J. B. et al. Imaging of brain metastases: Comparison of computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) // *Neuroradiology*. – 1989. – T. 31. – C. 391-395.
440. Liu F. et al. Comparison of PET/CT and MRI in the Diagnosis of Bone Metastasis in Prostate Cancer Patients: A Network Analysis of Diagnostic Studies. *Front Oncol*. 2021;11:736654.
441. Zhou J. et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2019 Dec;48(12):1915-1924.
442. Liu Z, Wang L, Zhou Y, Wang C, Ma Y, Zhao Y, Tian J, Huang H, Wang H, Wang Y, Niu Y. Application of metastatic biopsy based on "When, Who, Why, Where, How (4W1H)" principle in diagnosis and treatment of metastatic castration-resistance prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2021 Apr;10(4):1723-1733. doi: 10.21037/tau-21-23.
443. Sailer V. et al. Bone biopsy protocol for advanced prostate cancer in the era of precision medicine. *Cancer*. 2018;124(5):1008-1015.
444. Gaofeng Li, Yexiong Li, Junjie Wang et al. Guidelines for radiotherapy of prostate cancer (2020 edition). // *Prec. Radiat. Oncol*. September 2021. Pages 160-182

445. Sarolkar A. et al. To evaluate volume changes on computerized tomography scan and magnetic resonance imaging-based delineation during radiotherapy treatment planning in prostate cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(2):379-382.
446. Cameron M. G. et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer—a systematic review // *Acta Oncologica.* 2014;53(2):164-173.
447. Musunuru HB, Sethukavalan P, Cheung P, et al. Comparison of active surveillance, low-dose-rate brachytherapy, stereotactic ablative body radiation therapy, and standard external beam in low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(1S):S447.
448. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562–1566.
449. Ash D. et al. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2007;84(2):135-139.
450. Crook J. et al. 10-year experience with I-125 prostate brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: results for 1,100 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2011;80(5):1323-1329.
451. Blasko J. C. et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2000;46(4):839-850.
452. Wallner K. et al. 1–125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: Morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *The Cancer Journal.* 2002;8(1):69-73.
453. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. . Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials *Lancet.* 2000;355:1491–8.
454. Antonarakis E. S. et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(5):395.
455. Graff J. N. et al. A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2020;8(2):e0002642.
456. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al; for the ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2119115.
457. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al; for the ARASENS Trial Investigators. Supplementary appendix for: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate

cancer [published online ahead of print February 17, 2022]. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2119115.

458. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. Oral presentation presented at: the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium; February 17-19, 2022; San Francisco, CA.

459. Attard G, Browne LC, Clarke N, et al: Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide added to androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy alone for men with high-risk non-metastatic prostate cancer: Combined analysis from two comparisons in the STAMPEDE platform protocol. ESMO Congress 2021. Abstract LBA4_PR. Presented September 19, 2021.

460. Attard G., Murphy L., Clarke NW., et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *The Lancet*, volume 399, issue 10323, p447-460

461. Lundstrom EA., Rencken RK., van Wyk JH., et al. Triptorelin 6-Month Formulation in the Management of Patients with Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer An Open-Label, Non-Comparative, Multicentre, Phase III Study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (12): 757-765 1173-2563/09/0012-0757/\$49.95/0

462. Breul J., Lundstrom EA., Purcea D., et al. Efficacy of Testosterone Suppression with Sustained Release Triptorelin in Advanced Prostate Cancer. *Adv Ther* (2017) 34:513–523 DOI 10.1007/s12325-016-0466-7

463. Musa M. U. et al. The role of urine investigations in urology practice //Open Journal of Orthopedics. – 2015. – T. 5. – №. 04. – C. 90.

464. Ellinor Haukland, Adam Pawinski, Astrid Dalhaug Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer* volume 10, 284 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-284>

465. Sejima T, Iwamoto H, Masago T, Morizane S, Yao A, Isoyama T, Kadowaki H, Takenaka A. Low pre-operative levels of serum albumin predict lymph node metastases and ultimately correlate with a biochemical recurrence of prostate cancer in radical prostatectomy patients. *Cent European J Urol.* 2013;66(2):126-32.

466. Zhou J, He Z, Ma S, Liu R. AST/ALT ratio as a significant predictor of the incidence risk of prostate cancer. *Cancer Med.* 2020 Aug;9(15):5672-5677. doi: 10.1002/cam4.3086. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32562455; PMCID: PMC7402847.
467. Pan, S.-Y.; Chen, W.-C.; Huang, C.-P.; Hsu, C.Y.; Chang, Y.-H. The Association of Prostate Cancer and Urinary Tract Infections: A New Perspective of Prostate Cancer Pathogenesis. *Medicina* 2023, 59, 483. <https://doi.org/10.3390/medicina59030483>
468. Malde S. et al. Systematic review of the performance of noninvasive tests in diagnosing bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms //European urology. – 2017. – T. 71. – №. 3. – C. 391-402.
469. Zhang L. et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer //European radiology. – 2017. – T. 27. – C. 5204-5214.
470. Lee W. W., K-SPECT Group. Clinical applications of technetium-99m quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography //Nuclear medicine and molecular imaging. – 2019. – T. 53. – №. 3. – C. 172-181.
471. Liu X, Wang Q, Zhang B, Jiang T, Zeng W. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT for prostate cancer in primary staging and biochemical recurrence with different serum PSA levels: A systematic review and meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2022 Jan-Apr;25(1):88-102.
472. Hiatt R. A., Ordonez J. D. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample //Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. – 1994. – T. 3. – №. 5. – C. 439-443.
473. Kohli M. et al. Advanced prostate cancer activates coagulation: a controlled study of activation markers of coagulation in ambulatory patients with localized and advanced prostate cancer //Blood coagulation & fibrinolysis. – 2002. – T. 13. – №. 1. – C. 1-5.
474. Shrestha E. et al. Profiling the urinary microbiome in men with positive versus negative biopsies for prostate cancer //The Journal of urology. – 2018. – T. 199. – №. 1. – C. 161-171.
475. Tolani M. A. et al. Acute urinary tract infection in patients with underlying benign prostatic hyperplasia and prostate cancer //Pan African Medical Journal. – 2020. – T. 36. – №. 1.

476. Heidler S. et al. Diversity of bacterial urine and prostate gland tissue cultures in patients undergoing transurethral prostate gland resection //Urologia Internationalis. – 2016. – T. 97. – №. 3. – C. 336-339.
477. Hövels A. M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis //Clinical radiology. – 2008. – T. 63. – №. 4. – C. 387-395.
478. Harisinghani M. G. et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer //New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 348. – №. 25. – C. 2491-2499.
479. Spencer J., Golding S. CT evaluation of lymph node status at presentation of prostatic carcinoma //The British Journal of Radiology. – 1992. – T. 65. – №. 771. – C. 199-201.
480. Weng H. et al. Intrafascial versus interfascial nerve sparing in radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 11454.
481. Morris D. E. et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2005. – T. 62. – №. 1. – C. 3-19.
482. Cameron M. G. et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer—a systematic review //Radiotherapy and Oncology. – 2014. – T. 110. – №. 1. – C. 55-60.
483. Wu J. S. Y. et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2003. – T. 55. – №. 3. – C. 594-605.
484. Huisman M. et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2012. – T. 84. – №. 1. – C. 8-14.
485. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. Lancet; Published online 8 April 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1)
486. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol. 1998;33(5):447-56. doi: 10.1159/000019634.

487. Boccon-Gibod L et al Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997 **32** 391–396
488. Sandhu S. K. et al. PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations // *Annals of Oncology*. – 2019. – T. 30. – C. ix188-ix189.
489. Pallwein L. et al. Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients // *European journal of radiology*. – 2008. – T. 65. – №. 2. – C. 304-310.
490. Simmons L. A. M. et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanning™ // *BJU international*. – 2012. – T. 110. – №. 1. – C. 28-35.
491. Sano F., Uemura H. The utility and limitations of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis and treatment of prostate cancer // *Sensors*. – 2015. – T. 15. – №. 3. – C. 4947-4957.
492. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials // *The Lancet*. – 2000. – T. 355. – №. 9214. – C. 1491-149.
493. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Taberero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.
494. Mita K, Izumi K, Goriki A, et al. Enzalutamide versus Abiraterone Plus Prednisolone for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Sub-Analysis from the ENABLE Study for PCa. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 24;16(3):508.
495. Michael S Hofman, Nathan Lawrentschuk et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7. Epub 2020 Mar 22.
496. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: A multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1635-1642.
497. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer *N Engl J Med* 2021;385:1091-1103.
498. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic

castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1389-1397.

499. Juliano J Cerci , Stefano Fanti Diagnostic performance of Gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging in early-relapsed prostate cancer: Phase 3, prospective, multicenter study (IAEA-PSMA study). 2021 ASCO Annual meeting.

500. Wei Liu, Katherine Zukotynski. A Prospective Study of 18F-DCFPyL PSMA PET/CT Restaging in Recurrent Prostate Cancer following Primary External Beam Radiotherapy or Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020 Mar 1;106(3):546-555. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.001. Epub 2019 Nov 12.

501. Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И. Новая классификация ВОЗ опухолей предстательной железы. *Архив патологии*. 2016;78(4): 32-42.

502. Cary Siegel. Prostate cancer vs. post-biopsy hemorrhage: diagnosis with T2- and diffusion-weighted imaging // *J. Urol*. 2011 May;185(5):1708. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.060
A.B. Rosenkrantz, M. Коpec, X. Kong, et al. Prostate cancer vs. post-biopsy hemorrhage: diagnosis with T2- and diffusion-weighted imaging // *J. Magn Reson Imaging*. 2010 Jun;31(6):1387-94. doi: 10.1002/jmri.22172

503. Chandrasekar, T., et al. Multiparametric MRI is not sufficient for prostate cancer staging: A single institutional experience validated by a multi-institutional regional collaborative. *Urol Oncol*, 2023. 41: 355 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37357123>; Merriman, K.M., et al. Comparison of MRI-Based Staging and Pathologic Staging for Predicting Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*, 2023. 221: 773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37404084>

504. Soeterik, T.F.W., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. *Urology*, 2021. 147: 205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33129868>

505. Shao C, Zhou H, Chen C, et al. Prevalence of Homologous Recombination Repair Mutations and Association with Clinical Outcomes in Patients with Solid Tumors: A Study Using the AACR Project GENIE Dataset. *Cancers (Basel)*. 2025;17(4):577.

506. Pinterpe G, Migliaccio F, Ciccavese C, et al. The Impact of Uncommon HRR Alterations as Predictors of Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Target Oncol*. 2025;20(3):405-418.

507. Triner D, Graf RP, Madison RW, et al. Durable benefit from poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in metastatic prostate cancer in routine practice: biomarker associations and implications for optimal clinical next-generation sequencing testing. *ESMO Open*. 2024;9(9):103684.
508. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(9):1250-1264.
509. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10398):291-303.
510. Luo J, Antonarakis ES. PARP inhibition - not all gene mutations are created equal. *Nat Rev Urol*. 2019 Jan;16(1):4-6.
511. Li MM et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4-23.
512. Mateo J et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895-1902.
513. Garrett A et al. Combining evidence for and against pathogenicity for variants in cancer susceptibility genes: CanVIG-UK consensus recommendations. *J Med Genet*. 2021;58(5):297-304.
514. Horak P et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med*. 2022;24(5):986-998.
515. Рыжкова О.П. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3-23.
516. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(10):100870

517. Михайленко Д.С., Залетаев Д.В. Наследственный рак предстательной железы. Медицинская генетика. 2024;23(7):3-14.
518. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3753.
519. Raghallaigh HN, Bott SRJ. The Role of Family History and Germline Genetics in Prostate Cancer Disease Profile and Screening. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers.* Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Chapter 15.
520. Kazik J. Prostate cancer genetic background. The introduction of genetic testing in the determination of high-risk prostate cancer cases and selection of targeted chemotherapy in advanced prostate cancer patients. *Cent European J Urol.* 2024;77(4):625-636.
521. Wokołarczyk D, Kluźniak W, Stempa K, Polish Hereditary Prostate Cancer Consortium et al. *PALB2* mutations and prostate cancer risk and survival. *Br J Cancer.* 2021;125(4):569-575.
522. Dupont WD, Breyer JP, Johnson SH, et al. Prostate cancer risk variants of the HOXB genetic locus. *Sci Rep.* 2021;11(1):11385.
523. Ni Raghallaigh H, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer.* 2022;21(1):101-11
524. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Данишевич А.М. и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, 2022.
525. Макарова М.В., Немцова М.В., Черневский Д.К. и др. Медико-генетическое консультирование пациентов с выявленными клинически значимыми генетическими вариантами, ассоциированными с наследственными опухолевыми синдромами, и их родственников: Учебно-методическое пособие. Москва: 2023. Изд-во Триумф. – 71 с. ISBN 978-5-94472-150-1.
527. Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol,* 2020. 204: 224. Gu HM, Gu JS, Chung HS, Jung SI, Kwon D, Kim MH, Jung JH, Han MA, Kang SJ, Hwang EC, Dahm P. Fosfomycin for Antibiotic Prophylaxis in Men Undergoing a Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2023 May 10;59(5):911.

528. Shah M.J., Noronha V., Menon N.S. et al. Lower-dose versus standard-dose abiraterone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer: A multicentric randomized phase III non-inferiority trial. *Journal of Clinical Oncology* Volume 43, Number 17_suppl Abstract LBA5078.

529. Ninatti G, Scilipoti P, Pini C, Barletta F, Longoni M, Gelardi F, Sollini M, Gandaglia G, Sathekge M, Montorsi F, Chiti A, Briganti A. Time for action: actinium-225 PSMA-targeted alpha therapy for metastatic prostate cancer - a systematic review and meta-analysis. *Theranostics*. 2025 Feb 20;15(8):3386-3399.

530. Sathekge MM, Lawal IO, Bal C, Bruchertseifer F, Ballal S, Cardaci G, Davis C, Eiber M, Hekimsoy T, Knoesen O, Kratochwil C, Lenzo NP, Mahapane J, Maserumule LC, Mdlophane AH, Mokoala KMG, Ndlovu H, Pant V, Rathke H, Reed J, Sen IB, Singh A, Sood A, Tauber R, Thakral P, Yadav MP, Morgenstern A. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):175-183.

531. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al.; PROSTY study group. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):117-24.

532. Grimm M-O., Von Amsberg G., Heers H. et al. 3-weekly docetaxel 75 mg/m² vs 2-weekly docetaxel 50 mg/m² in combination with darolutamide + ADT in patients with mHSPC: Results from the randomised phase III ARASAFE trial. *Annals of Oncology* Volume 36, Supplement 2S1633 September 2025 Abstract LBA92.

533. Freedland, S.J., et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2023. 389: 1453-1465. Shore, N.D., et al. Improved Survival with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2025. Published October 19, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2510310.

534. Saad F, Vjaters E, Shore N, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial // *J Clin Oncol*. 2024. Vol. 42, № 36. P. 4271-4281. doi:10.1200/JCO-24-01798

535. Tombal B. et al, Enzalutamide plus radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the EORTC 1333/PEACE-3 trial. *Ann Oncol*. 2025 Sep;36(9):1058-1067.Epub 2025 May 30.

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

1. **Носов Дмитрий Александрович** д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Российское общество клинической онкологии
2. **Алексеев Борис Яковлевич** д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
3. **Белохвостова Анна Сергеевна** к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба, доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ НИЯУ МИФИ
4. **Бирюков Виталий Александрович** к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
5. **Болотина Лариса Владимировна** д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена
6. **Булычкин Петр Владиславович** к.м.н., врач - радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения радиотерапии
7. **Волкова Мария Игоревна** д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 «Онкологического центра № 1 ГКБ имени С. С. Юдина ДЗМ»
8. **Вторушин Сергей Владимирович** д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, заведующий отделением общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ
9. **Горбань Нина Андреевна** к.м.н., врач - патологоанатом отдела патоморфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба
10. **Гуменецкая Юлия Васильевна** д.м.н., профессор, заведующая отделением радиотерапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

11. **Каприн Андрей Дмитриевич** академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

12. **Карякин Олег Борисович** д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российское общество клинической онкологии

13. **Костин Андрей Александрович** д.м.н., главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена

14. **Крашенинников Алексей Артурович** к.м.н., заведующий урологическим отделением с химиотерапией ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

15. **Крылов Александр Сергеевич** к.м.н., доцент, заведующий отделением радионуклидной диагностики №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

16. **Крылов Валерий Васильевич** д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

17. **Матвеев Всеволод Борисович** член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе и заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов

18. **Митькова Мина Даутовна** к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

19. **Михайленко Дмитрий Сергеевич** к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; руководитель рабочей группы по онкогенетике Российского общества медицинских генетиков

20. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич** академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-

стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный специалист-уролог Минздрава России; Российское общество урологов

21. **Раскин Григорий Александрович** д.м.н., профессор, патологоанатом отдела патоморфологии МИБС, Заместитель главного врача по лабораторной медицине МИБС

22. **Рубцова Наталья Алефтиновна** д.м.н., заведующая отделом лучевой диагностики, врач-рентгенолог МНИОИ им. П. А. Герцена

23. **Смолярчук Максим Ярославович** врач-радиолог, эксперт консультативного отдела ГБУЗ «НПКЦ диагностики и телемедицины ДЗМ», президент МОО «Общество ядерной медицины»

24. **Фалалеева Наталья Александровна** д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

25. **Харчилава Реваз Ревазович** к.м.н., директор учебного Центра врачебной практики "Пракси Медика"

26. **Хмелевский Евгений Витальевич** д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена, врач-радиотерапевт МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

27. **Ходжибекова Малика Маратовна** д.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена

Блок по организации медицинской помощи

1. **Геворкян Тигран Гагикович** заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

2. **Фоменко Юрий Александрович** к.м.н., заместитель генерального директора по клинично-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России

3. **Иванов Сергей Анатольевич** д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России

4. **Хайлова Жанна Владимировна** к.м.н. заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

5. Комаров Юрий Игоревич к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Блок по сопроводительной терапии

1. **Гладков Олег Александрович** профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО «ЭВИМЕД»

2. **Карасева Вера Витальевна** д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»».
3. Инструкции к зарегистрированным лекарственным средствам (в приложении в отдельных файлах).
4. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

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

- a. онкология;
- b. урология;
- c. терапия;
- d. общая врачебная практика (семейная медицина);
- e. хирургия;
- f. анестезиология-реаниматология;
- g. радиология;
- h. рентгенология;
- i. ультразвуковая диагностика.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме герминогенных опухолей в РФ и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица ПЗ. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

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

**Приложение А3. Справочные материалы,
включая соответствие показаний к применению и противопоказаний,
способов применения и доз лекарственных препаратов,
инструкции по применению лекарственного препарата.
Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации
и возможные (наиболее близкие) термины
из действующей номенклатуры медицинских услуг**

Термин, встречающийся в клинической рекомендации	Виды и подвиды медицинских услуг, наиболее подходящих под термин клинической рекомендации (на основании номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом от 13 октября 2017 г. N 804н МЗ РФ)
Обследование	
Комплекс обследований	<i>V03.027.020 Комплекс исследований для диагностики злокачественных новообразований предстательной железы</i>
Консультации, осмотры	<i>V01.027.001 Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный</i> <i>V01.027.002 Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный</i> <i>V01.053.001 Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный</i> <i>V01.053.002 Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный</i> <i>V01.027.003 Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара</i> <i>V01.038.001 Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный</i> <i>V01.038.002 Осмотр (консультация) врачом-радиологом повторный</i> <i>V01.038.003 Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный</i>

	<p><i>V01.038.004 Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный</i></p> <p><i>V04.027.001 Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога</i></p>
Лабораторное обследование	
	<i>A11.12.009 Взятие крови из периферической вены</i>
	<p><i>A09.05.130 Исследование уровня простатспецифического антигена общего в крови</i></p> <p><i>A09.05.130.001 Исследование уровня простатспецифического антигена свободного в крови</i></p> <p><i>V03.016.002 Общий (клинический) анализ крови</i></p> <p><i>V03.016.003 Общий (клинический) анализ крови развернутый</i></p> <p><i>V03.016.004 Анализ крови биохимический общетерапевтический</i></p> <p><i>V03.016.006 Общий (клинический) анализ мочи</i></p> <p><i>A12.05.004 Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови</i></p> <p><i>A12.05.007.001 Определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, C, K, k и определение антиэритроцитарных антител</i></p> <p><i>V03.016.023 Комплексное определение концентрации стероидных гормонов</i></p>
Генетический анализ	<p><i>A27.30.010 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRCA1 в биопсийном (операционном) материале</i></p> <p><i>A27.30.011 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRCA2 в биопсийном (операционном) материале</i></p>
Удаление ткани предстательной железы	
Аденомэктомия, Резекция предстательной железы	<p><i>A16.21.002 Трансуретральная резекция простаты</i></p> <p><i>A16.21.004 Позадилонная аденомэктомия</i></p> <p><i>A16.21.003 Чреспузырная аденомэктомия</i></p>

	<i>A16.21.005 Лазерная вапоризация простаты</i>
Биопсия опухоли	<p><i>A11.21.005 Биопсия предстательной железы</i></p> <p><i>A11.21.005.001 Биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.21.005.002 Биопсия предстательной железы под контролем магнитно-резонансной томографии</i></p> <p><i>A11.21.005.003 Биопсия (мультифокальная) предстательной железы трансректальная пункционная под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.21.005.004 Биопсия (мультифокальная) простаты трансперинеальная пункционная под контролем ультразвукового исследования</i></p>
Патоморфологическое исследование	
	<p><i>A08.21.001 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала предстательной железы</i></p> <p><i>A08.21.001.001 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала предстательной железы с применением гистобактериоскопических методов</i></p> <p><i>A08.21.001.002 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала предстательной железы с применением иммуногистохимических методов</i></p> <p><i>A08.21.001.003 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала предстательной железы с применением гистохимических методов</i></p> <p><i>A08.30.046.006 Оценка, интерпретация и описание результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала первой категории сложности</i></p> <p><i>A08.30.046.007 Оценка, интерпретация и описание результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала второй категории сложности</i></p>

	<p><i>A08.30.046.008 Оценка, интерпретация и описание результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала третьей категории сложности</i></p> <p><i>A08.30.046.009 Оценка, интерпретация и описание результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности</i></p> <p><i>A08.30.046.010 Оценка, интерпретация и описание результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала пятой категории сложности</i></p>
Инструментальные методы диагностики	
Ультразвуковое исследование	<p><i>A04.21.001 Ультразвуковое исследование предстательной железы</i></p> <p><i>A04.21.001.001 Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное</i></p> <p><i>A04.16.001 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)</i></p> <p><i>A04.28.002.005 Ультразвуковое исследование мочевого пузыря с определением остаточной мочи</i></p> <p><i>A04.28.002.001 Ультразвуковое исследование почек</i></p> <p><i>A04.28.002.002 Ультразвуковое исследование мочеточников</i></p> <p><i>A04.30.010 Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)</i></p>
Магнитно-резонансная томография	<p><i>A05.30.004.001 Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием</i></p> <p><i>A06.21.003 Компьютерная томография органов таза у мужчин</i></p> <p><i>A06.21.003.001 Спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин</i></p> <p><i>A06.21.003.002 Спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием</i></p> <p><i>A06.21.003.003 Компьютерная томография органов таза у мужчин с контрастированием</i></p>

	<i>A05.23.009.001 Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием</i>
Позитронно-эмиссионная томография	<i>A07.30.042 Позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными РФП</i> <i>A07.30.043 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП</i> <i>A07.30.043.001 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием</i>
Компьютерная томография	<i>A06.09.005 Компьютерная томография органов грудной полости</i> <i>A06.09.008.001 Спиральная компьютерная томография легких</i> <i>A06.30.005 Компьютерная томография органов брюшной полости</i> <i>A06.30.005.001 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства</i> <i>A06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием</i> <i>A06.30.005.003 Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием</i> <i>A06.03.069 Компьютерная томография костей таза</i> <i>A06.23.004.006 Компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием</i>
Рентгенография	<i>A06.09.007 Рентгенография легких</i> <i>A06.09.007.001 Прицельная рентгенография органов грудной клетки</i> <i>A06.09.007.002 Рентгенография легких цифровая</i>
Радионуклидное исследование	<i>A07.03.001.001 Сцинтиграфия костей всего тела</i> <i>A07.03.004 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией костей всего тела</i>

Хирургическое лечение	
Простатэктомия	<i>A16.21.006 Радикальная простатэктомия</i> <i>A16.21.006.001 Радикальная промежностная простатэктомия</i> <i>A16.21.006.002 Простатэктомия надлобковая с реконструкцией и пластикой шейки мочевого пузыря</i> <i>A16.21.006.003 Радикальная позадилоная простатэктомия</i> <i>A16.21.006.004 Радикальная лапароскопическая простатэктомия</i> <i>A16.21.006.005 Нервосберегающая простатэктомия</i> <i>A16.21.006.006 Позадилоная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией</i> <i>A16.21.006.007 Простатэктомия роботассистированная</i>
	<i>A16.21.010 Орхиэктомия</i>
Лучевое лечение	
Планирование	<i>A07.30.044 Топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии</i>
ДЛТ	<i>A07.06.002 Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфатических узлов</i> <i>A07.06.002.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов при поражении лимфатических узлов</i> <i>A07.06.002.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении лимфатических узлов</i> <i>A07.06.002.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфоузлов пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i> <i>A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия</i> <i>A07.03.002.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении костей</i> <i>A07.30.009.001 Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая</i>

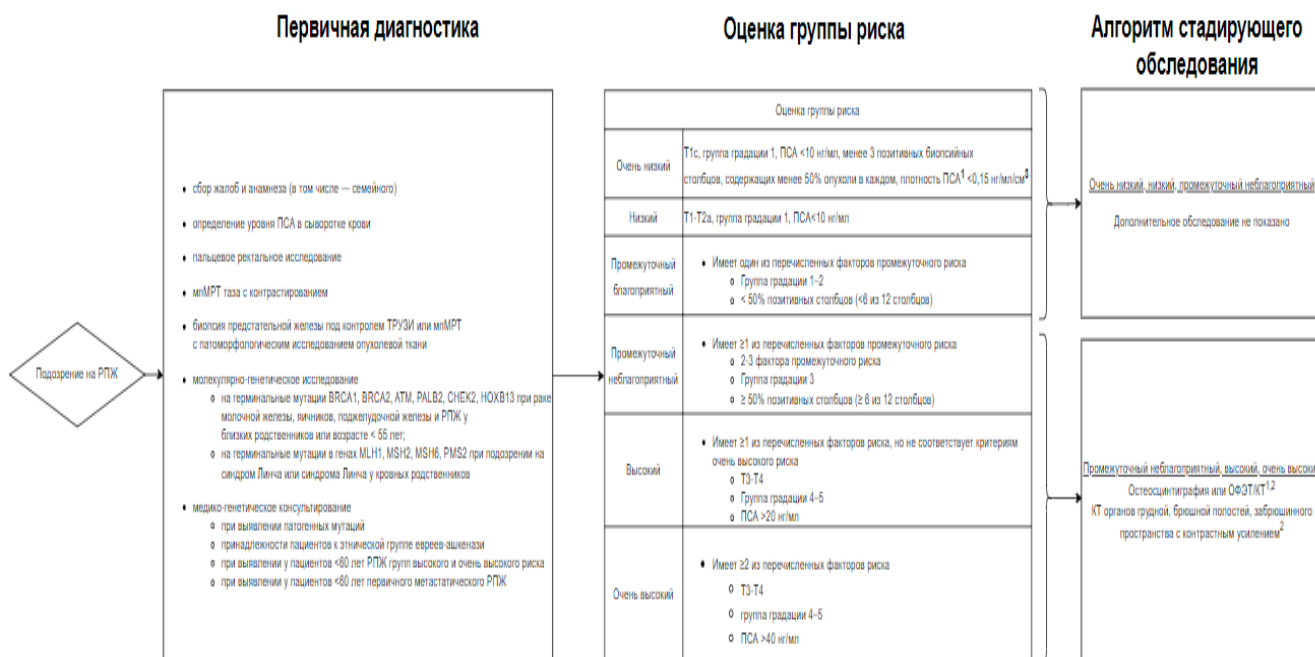
	<p><i>A07.03.002 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей</i></p> <p><i>A07.03.002.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на медицинских ускорителях электронов</i></p> <p><i>A07.03.002.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i></p> <p><i>A07.03.002.004 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей стереотаксическая</i></p> <p><i>A07.03.002.005 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения</i></p> <p><i>A07.03.002.007 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.21.001 Дистанционная лучевая терапия опухолей мужских половых органов</i></p> <p><i>A07.21.001.001 Дистанционная лучевая терапия стереотаксическая опухолей мужских половых органов</i></p> <p><i>A07.21.001.002 Дистанционная гамма-терапия опухолей мужских половых органов</i></p> <p><i>A07.21.001.003 Дистанционная лучевая терапия опухолей мужских половых органов стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.21.002 Внутритканевая лучевая терапия опухолей мужских половых органов</i></p>
Брахитерапия	<p><i>A07.30.014 Внутритканевая лучевая терапия</i></p> <p><i>A07.21.004 Брахитерапия предстательной железы</i></p>
Фокальная терапия	
HIFU	<p><i>A07.21.003 Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия рака предстательной железы</i></p>

РЧА	<i>A16.28.066 Радиочастотная абляция опухоли предстательной железы под ультразвуковой/компьютерно-томографической навигацией</i> <i>A22.28.005.005 Радиочастотная абляция предстательной железы</i>
ФДТ	<i>A16.28.067 Интерстициальная фотодинамическая терапия опухоли предстательной железы под ультразвуковой/компьютерно-томографической навигацией</i> <i>A22.28.007.001 Фотодинамическая терапия при заболеваниях предстательной железы</i>
УЗ-абляция	<i>A22.21.006.001 Абляция при новообразованиях предстательной железы фокусированным ультразвуком</i>
Криодеструкция	<i>A24.21.003 Криодеструкция новообразования предстательной железы</i>
Лекарственная терапия	
Назначение и введение лекарственных препаратов	<i>A25.30.033.003 Назначение гормонотерапии с применением лекарственных препаратов группы других антагонистов гормонов и их аналогов при злокачественном новообразовании у взрослых</i> <i>A11.01.002 Подкожное введение лекарственных препаратов</i> <i>A11.12.003 Внутривенное введение лекарственных препаратов</i> <i>A25.21.001 Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях мужских половых органов</i> <i>A25.30.008 Назначение лекарственных препаратов в послеоперационном периоде</i> <i>A25.30.033 Назначение лекарственных препаратов при онкологическом заболевании у взрослых</i> <i>A25.30.033.007 Назначение биотерапии с применением лекарственных препаратов группы других препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (деносумаб), при злокачественном новообразовании у взрослых</i>

	<i>A25.30.036 Назначение антитромботических лекарственных препаратов</i>
Радионуклидная терапия	<i>A07.30.003.008 Радионуклидная терапия препаратами лютеция (¹⁷⁷Lu) A07.30.003.002 Системная радионуклидная терапия радия (²²³Ra) хлоридом</i>
Реабилитация	
Реабилитация	<i>B05.027.001 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего операцию по поводу онкологического заболевания B05.027.002 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего химиотерапию B05.027.003 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего лучевую терапию</i>

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Первичное обследование, оценка группы риска и стадирование



Приложение В. Информация для пациента

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

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

Рекомендации при осложнениях химиотерапии – связаться с химиотерапевтом.

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

2. При стоматите:

1. диета – механическое, термическое щажение;
2. частое полоскание рта (каждый час) – ромашки аптечной цветки, дуба кора, шалфея лекарственного листа, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
3. обрабатывать полость рта (по рекомендации химиотерапевта).

3. При диарее:

1. диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;

2. принимать препараты (по назначению врача-онколога).

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

**Приложение Г1 – Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента,
приведенные в клинических рекомендациях**

Приложение Г1. Анкета IPSS

Название на русском языке: Анкета IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы).

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией) [316, 317].

Тип (подчеркнуть):

1. шкала оценки,
2. индекс,
3. вопросник,
4. другое.

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

Содержание:

Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (1-PSS)

Шкала I-PSS	Никогда	Реже чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Чаше, чем в половине случаев	Почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						

5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи.						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание						
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более раз
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
Суммарный балл по I-PSS =						

Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания

Как бы вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни? Индекс оценки качества жизни L=	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительн о	Смешанное чувство	Неудовлет ворительн о	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6

--	--	--	--	--	--	--	--

Интерпретация: Для получения показателя IPSS необходимо суммировать баллы, полученные в результате ответов на вопросы. Значение от 0 до 7 означает легкие симптомы, 8–19 – умеренные симптомы, 20–35 – тяжелые симптомы.

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

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

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

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

Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982,5(6):649–655.

Тип: шкала оценки.

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

Содержание (шаблон):

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

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г3. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского.

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS.

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

Тип: шкала оценки.

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

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского
100 – Состояние нормальное, жалоб нет
90 – Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80 – Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70 – Обсуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60 – Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50 – Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40 – Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской
30 – Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20 – Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение
10 – Умиравший
0 – Смерть

Пояснения: приведены в самой шкале.

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

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

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

Оригинальное название (если есть): Response evaluation criteria in solid tumors 1.1.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://recist.eortc.org/>.

Оригинальная публикация: Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009, 45(2): 228–247.

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на лечение.

Содержание (шаблон):

Ответ на лечение	RECIST 1.1
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥ 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 20 % с абсолютным приростом ≥ 5 мм Появление новых очагов
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Пояснения: приведены в самой шкале.