**ГЛАВА 30**

**РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С61)**

**30.1. Основные статистические показатели (таблица 30.1).**

Таблица 30.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 3122 | 4235 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 70,9 | 95,7 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 3,0 | 9,6 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 35,2 | 39,8 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 46,3 | 34,4 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 15,5 | 16,2 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 10,3 | 5,5 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 857 | 882 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 19,5 | 19,9 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 27,5 | 20,8 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 12016 | 20521 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 29,1 | 29,7 |

**30.2. Гистологическая классификация (ВОЗ 2016 г.).**

Различают следующие гистологических формы злокачественных опухолей предстательной железы:

1. Эпителиальные опухоли:

* Железистая неоплазия (ацинарная аденокарцинома и ее варианты, простатическая интраэпителиальная неоплазия highgrade, внутрипротоковая карцинома и протоковая аденокарцинома и ее варианты, уротелиальная карцинома).
* Сквамозная неоплазия (базальноклеточная карцинома).

1. Нейроэндокринные опухоли:

* Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой.
* Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли.
* Мелко- и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома.

1. Мезенхимильные опухоли.
2. Поражение предстательной железы при лимфопролиферативных заболеваниях.
3. Прочие опухоли.
4. Опухоли метастатического происхождения из иных локализаций.

**Гистологическая классификация опухолей предстательной железы (ВОЗ 2016).**

**Эпителиальные опухоли**

*Железистые новообразования*

Аденокарцинома (ацинарная) 8140/3

Атрофическая

Пссевдогиперпластическая

Микрокистозная

Пенистоклеточная (Foamyglands)

Муцинозная (коллоидная) 8480/3

Перстневидно-клеточная 8490/3

Плеоморфная гиганто-клеточная

Саркоматоидная 8572/3

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN)

high grade III (PIN III) 8148/2

Внутрипротоковый рак 8500/2

Протоковый рак 8500/3

Крибриформный 8201/3

Папиллярный 8260/3

Солидный 8230/3

*Переходно-клеточный рак* 8120/3

*Плоскоклеточные новообразования*

Железисто-плоскоклеточный рак 8560/3

Плоскоклеточный рак 8070/3

*Базально-клеточный рак* 8147/3

**Нейроэндокринные опухоли**

Аденокарцинома с нейроэндокринной

дифференцировкой 8574/3

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль 8240/3

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак 8041/3

Крупноклеточный нейроэндокринный рак 8013/3

**Мезенхимальные опухоли**

Стромальная опухоль с неизвестным злокачественным

потенциалом 8935/1

Стромальная саркома 8935/3

Лейомиосаркома 8890/3

Рабдомиосаркома 8900/3

Лейомиома 8890/0

Ангиосаркома 9120/3

Синовиальная саркома 9040/3

Воспалительная миофибробластическая опухоль 8825/1

Остеосаркома 9180/3

Недифференцированная полиморфноклеточная саркома 8802/3

Солитарная фиброзная опухоль 8815/1

Солитарная фиброзная опухоль,злокачественная 8815/3

Гемангиома 9120/0

Зернистоклеточная опухоль 9580/0

**Гематолимфоидные опухоли**

**Различные опухоли**

Цистаденома 8440/0

Нефробластома 8960/3

Рабдоидная опухоль 8963/3

Герминоклеточные опухоли

Светлоклеточная аденокарцинома 8310/3

Меланома 8720/3

Параганглиома 8693/1

Нейробластома 9500/3

**Метастатические опухоли.**

Ацинарная аденокарцинома является наиболее распространенным типом рака предстательной железы (далее – РПЖ). На ее долю приходится более 95% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (все дальнейшее рассмотрение касается только ацинарной аденокарциномы и ее вариантов).

**30.2.1. Гистопатологическая дифференцировка.**

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна включать определение степени злокачественности опухоли.

Согласно обновленным рекомендациям международного общества уроморфологов (ISUP) в настоящее время стандартной считается система оценки морфологической степени злокачественности по Глисону. Система Глисона предлагает пять вариантов гистоструктуры аденокарциномы от наиболее зрелых (тип 1) до недифференцированных (тип 5). Суммарный показатель (сумма Глисона, Gleason score) оценивается по шкале от 2 до 10 и считается важным прогностическим признаком. При наличии двух вариантов гистоструктуры в образце ткани оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем их арифметического сложения. Если присутствует только один вариант гистоструктуры, то его значение удваивается. При наличии трех вариантов гистоструктуры оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем прибавления к наиболее распространенному варианту наиболее низкодифференцированного вне зависимости от его объема. Если в исследуемом материале преимущественно встречаются низкодифференцированные формы аденокарциномы (4/5 тип), то обнаружение <5% более высоко дифференцированных вариантов опухоли (тип 2-3) не учитывается. В материале биопсии предстательной железы значение суммы Глисона ≤4 не может быть установлено.

Консенсусом международного общества уроморфологов по раку предстательной железы (ISUP) в ноябре 2014 года предложено выделение групп степени дифференцировки аденокарциномы предстательной железы. Деление на группы дифференцировки аденокарциномы предстательной железы относит высокодифференцированные формы рака с суммой Глисона ≤6 к группе 1, а недифференцированные формы рака с суммой Глисона 9-10 к группе 5. Аденокарцинома предстательной железы с суммой Глисона 7 может относиться к группе 2 (сумма Глисона 3+4) и к группе 3 (сумма Глисона 4+3) – таблица 30.2.

**30.3. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2016).**

30.3.1. Правила классификации

Классификация применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания.

Процедуры оценки Т, N и M категорий:

Категория «Т» ‒ физикальное обследование, эндоскопические методы, биопсия, биохимические тесты;

Категория «N» ‒ физикальное обследование и визуализация;

Категория «М» ‒ физикальное обследование, визуализация, исследование скелета и биохимические тесты.

Регионарные лимфатические узлы.

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

30.3.2. Клиническая классификация TNM

**Т – первичная опухоль.**

ТХ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 – первичная опухоль не определяется.

Т1 – опухоль клинически не проявляется и не пальпируется.

Т1а – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет 5% и менее резецированной ткани.

Т1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.

Т1с – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (например, в связи с повышенным уровнем простатспецифического антигена).

Т2 – Пальпируемая опухоль, находящаяся в пределах предстательной железы.

Т2а – опухоль поражает половину одной доли или меньше.

Т2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.

T2c – опухоль поражает обе доли предстательной железы.

Т3 – опухоль распространяется за капсулу предстательной железы\*

Т3а – экстракапсулярное распространение (унилатеральное или билатеральное), включая микроскопические поражения шейки мочевого пузыря.

Т3b – опухоль распространяется на семенной пузырек(-ки).

Т4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры, кроме семенных пузырьков: наружный сфинктер мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенки таза.

**\*Примечание:** инвазия опухоли верхушки (апикальной части) или капсулы предстательной железы (но не за ее пределы) классифицируется как Т2, а не Т3.

**N – регионарные лимфатические узлы.**

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах Примечание: метастатические очаги не более 0,2 см в лимфатических узлах классифицируются как микрометастазы и обозначаются – pNmi.

**М – отдаленные метастазы.**

М0 – отдаленные метастазы отсутствуют.

М1 – есть отдаленные метастазы.

M1a – поражение не регионарных лимфатических узлов.

M1b – поражение костей.

M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

**Примечание:** если имеется более, чем одна локализации метастазов, должна использоваться более распространенная категория классификации. Наиболее распространенной (далеко зашедшей) является категория рМ1с.

30.3.3. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Категория pM1 – микроскопически подтвержденные отдаленные метастазы. Категорий pM0 и pMX не существует. Категория pT1 отсутствует, поскольку после радикальной простатэктомии достаточно ткани для диагностики более высокой категории Т.

**30.3.4. G – Гистопатологические группы дифференцировки (таблица 30.2).**

GX – степень дифференцировки не может быть установлена

Таблица 30.2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы дифференцировки | Значение суммы Глисона | Сумма Глисона |
| 1 | ≤6 | 3+3 |
| 2 | 7 | 3+4 |
| 3 | 7 | 4+3 |
| 4 | 8 | 4+4 |
| 5 | 9-10 | 4+5; 5+4; 5+5 |

**30.3.5. Стадии.**

В зависимости от сочетания критериев T, N и M определяется стадия заболевания (таблица 30.3):

Таблица 30.3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия I | T1, T2a | N0 | M0 |
| Стадия II | T2b, T2c | N0 | M0 |
| Стадия III | T3,T4 | N0 | M0 |
| Стадия IV | любая T | N1 | M0 |
| любая T | любая N | M1 |

**Примечание:** возможно также использование прогностических групп AJCC для рака предстательной железы.

**30.3.6.Прогностические факторы** **(таблица 30.4).**

Таблица 30.4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные с пациентом | Факторы внешней среды |
| Основные | Сумма Глисона, группа дифференцировки, стадия TNM, уровень ПСА | Коморбидность, возраст, общее состояние здоровья |  |
| Дополнительные | Уровень щелочной фосфатазы (при наличии метастазов в костях), количество пораженных столбиков ткани при первичной биопсии и степень (%) их поражения. |  |  |

**30.4. Диагностические мероприятия.**

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, билирубин, электролиты (К, Na, Cl), щелочная фосфатаза).

30.4.1. Определение уровня простатспецифического антигена (далее – ПСА).

ПСА является наиболее чувствительным методом диагностики РПЖ. Пороговый уровень (норма) ПСА, который позволят заподозрить РПЖ и служит показанием к биопсии предстательной железы, в настоящее время дискутируется, поскольку установлено, что у мужчин с очень низкими значениями ПСА выявляется существенное количество раков, в том числе клинически значимых. У пациентов старше 60 лет пороговым значением ПСА целесообразно считать 4 нг/мл, у пациентов 45-55 лет пороговый уровень может быть снижен до 2,5-3 нг/мл.

Уровень ПСА может повышаться при доброкачественных заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы (далее – ДГПЖ), остром простатите, клинически выраженном обострении хронического простатита, а также после биопсии, трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП), аденомэктомии, массажа и пальцевого ректального исследования предстательной железы, езды на велосипеде, эякуляции накануне исследования. При длительном приеме ингибиторов 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) уровень ПСА снижается примерно до 1/2 от исходного уровня. Несмотря на то, что после пальцевого ректального исследования отмечается повышение уровня ПСА, этот сдвиг клинически незначим и находится в пределах ошибки используемых в настоящее время реактивов для определения ПСА. Во избежание ложных значений после ТУРП или биопсии предстательной железы, исследование уровня ПСА рекомендуется выполнять не ранее, чем через 4 недели после вмешательства.

Для снижения количества ложно-положительных значений ПСА при небольшой степени его повышения при возможности могут применяться следующие модификации ПСА: плотность ПСА, возраст-специфический уровень ПСА, молекулярные формы ПСА, включая индекс здоровья предстательной железы, скорость прироста ПСА и время удвоения ПСА.

Начальный уровень ПСА является важным параметром для оценки степени распространенности опухоли. Исходя из этого, необходимо избегать назначения гормонального лечения стабильным пациентам с РПЖ до измерения у них уровня ПСА. Известно, что уровень ПСА более 100 нг/мл почти однозначно указывает на наличие у пациента отдаленных метастазов, и наоборот, метастазы выявляются крайне редко при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях и ПСА менее 20 нг/мл.

30.4.2. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

Пальцевое ректальное исследование играет важную роль в диагностике РПЖ и является обязательным при подозрении на РПЖ. В большинстве случаев РПЖ локализуется в периферических отделах железы и может быть обнаружен при пальцевом ректальном исследовании при объеме опухоли более 2 мл. В 18% случаев при пальцевом ректальном исследовании можно заподозрить наличие опухоли в предстательной железе независимо от уровня ПСА. Наличие характерных для рака изменений, выявляемых при ПРИ, связано с последующим выявлением высокозлокачественных низкодифференцированных опухолей и является прямым показанием к биопсии предстательной железы.

30.4.3. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ).

Классической картиной РПЖ при ТрУЗИ является наличие гипоэхогенного узла или зоны в периферическом отделе предстательной железы. Однако значительная часть опухолей могут быть изоэхогенными и неотличимыми от нормальной ткани железы. Такие опухоли выявляются только при проведении систематической биопсии предстательной железы. В настоящее время основное значение ТрУЗИ состоит в обеспечении систематической биопсии. ТрУЗИ используется для определения местной распространенности процесса, однако точность диагностики прорастания капсулы предстательной железы или инвазии семенных пузырьков находится на низком уровне.

30.4.4. Биопсия предстательной железы.

Необходимость выполнения пациенту биопсии предстательной железы основывается на данных анализа ПСА и/или ПРИ. Тем не менее, само по себе только изолированное повышение уровня ПСА не требует немедленного выполнения биопсии предстательной железы т.к. его причиной могут быть факторы, отличные от РПЖ. При выявлении изолированного повышения уровня ПСА, перед назначением биопсии предстательной железы анализ следует повторить спустя две-три недели, исключив факторы, которые могут повлиять на результат исследования (напр. эякуляция, манипуляции затрагивающие предстательную железу, простатит). Рутинное назначение антибиотиков у пациентов без симптомов простатита с целью снижения уровня ПСА не показано. При исключении иных факторов, которые могли повлиять на уровень ПСА, необходимо перейти к выполнению биопсии предстательной железы. При назначении биопсии предстательной железы учитываются такие факторы, как возраст пациента, наличие хронической патологии, а также возможные противопоказания к дальнейшему лечению, связанные с сопутствующими заболеваниями.

Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия предстательной железы либо из пальпируемого узла, либо как минимум из 12 точек под контролем ТрУЗИ (систематическая биопсия). Показаниями к биопсии предстательной железы служат (1) повышение уровня ПСА и/или (2) подозрение на рак при пальцевом ректальном исследовании. Противопоказаниями к выполнению биопсии являются острый простатит и неконтролируемая коагулопатия.

Биопсия из пальпируемого образования в предстательной железе под контролем пальцевого ректального исследования может выполняться при сочетании четко пальпируемой опухоли и высокого уровня ПСА. В остальных случаях рекомендуется выполнение систематической мультифокальной биопсии под контролем ТрУЗИ. Для биопсии под контролем ТрУЗИ используется игла 18G, столбики ткани следует получать из заднелатеральных отделов железы, поскольку поражение этих зон встречается чаще всего. При отрицательных данных систематической биопсии и сохранении показаний к ее повтору рекомендуется проведение второй серии мультифокальной систематической биопсии или сатурационной биопсии. Показаниями для повторной биопсии являются:

* нарастание или персистенция повышенного уровня ПСА;
* патология при пальцевом исследовании;
* наличие атипической мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) в предшествующих биоптатах;
* распространенная (выявленная в трех и более биоптатах) простатическая интраэпителиальная неоплазия (highgradePIN) в предшествующих биоптатах;
* наличие атипичных желез, расположенных сопредельно с простатической интраэпителиальной неоплазией (highgradePIN) в предшествующих биоптатах;
* обнаружение внутрипротоковой карциномы в предшествующих биоптатах;

При возможности, перед проведением повторной биопсии целесообразно выполнить мультипараметрическую МРТ (мпМРТ) таза. Обнаружение подозрительных патологических очагов в предстательной железе по данным мпМРТ также является показанием для повторной биопсии предстательной железы. Повторная биопсия должна включать систематическую биопсию и дополнительные точки биопсии из узлов, визуализированных при мпМРТ (если она выполнялась).

Для снижения риска осложнений мультифокальной биопсии рекомендовано использование антибиотикопрофилактики: 500 мг ципрофлоксацина внутрь каждые 12 часов, начиная за 2-3 часа до процедуры и далее 1-3 суток. При развитии выраженных септических осложнений показана немедленная госпитализация в стационар.

Болевые ощущения при проведении систематической биопсии под контролем ТрУЗИ могут быть значительно уменьшены при применении трансректальной перипростатической инфильтрации анестетиком под контролем ТрУЗИ. Для анестезии используется 5-10 мл 1-2 % раствора лидокаина с каждой стороны.

30.4.5. Морфологическое исследование биоптата

При гистологическом исследовании полученного при систематической биопсии материала, необходимо отметить наличие простатической интраэпителиальной неоплазии, атипической мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) или рака в препарате. В случае выявления аденокарциномы морфолог должен отразить в заключении следующие показатели, имеющие важное прогностическое значение: первичный и вторичный показатели Глисона, сумма Глисона; количество столбиков ткани с опухолью из всех предоставленных; длина опухоли в каждом столбике ткани и/или процент опухоли в каждом столбике ткани.

30.4.6. Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика

Применяются для диагностики и стадирования первичной опухоли (мпМРТ) и диагностики метастазов (остеосцинтиграфия, КТ либо МРТ таза и брюшной полости, позитронно-эмиссионная томография с холином).

Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) таза обладает высокой чувствительностью в отношении очагов низкодифференцированного РПЖ (сумма Глисона ≥7), но не улучшает выявляемость клинически незначимых форм рака. Для достижения максимальной эффективности метода необходимо сочетание режима Т2 с диффузионно-взвешенной визуализацией, а также применение динамического контрастирования. Данный метод может применяться для повышения точности диагностики при назначении повторной биопсии предстательной железы, а также для выбора метода лечения у пациентов с низким онкологическим риском (например, для планирования брахитерапии). Наибольшую эффективность мультипараметрическая МРТ таза демонстрирует в выявлении местно-распространенных форм РПЖ, чувствительность метода в этом случае зависит от степени инвазии перипростатических тканей и опыта/квалификации специалиста, интерпретирующего результаты исследования. Таким образом, мпМРТ может использоваться для определения местной распространенности первичной опухоли у пациентов с промежуточным и высоким риском (ПСА ≥ 10 нг/мл или сумма Глисона ≥ 7 или сТ2b-cT4). При планировании повторной биопсии предстательной железы, выполнение мпМРТ таза целесообразно не ранее чем через три месяца после предыдущей биопсии предстательной железы.

Остеосцинтиграфия показана при наличии жалоб на боли в костях, клинически местно-распространенном РПЖ (cT3-4), уровне ПСА >20 нг/мл и сумме Глисона ≥7. При выявлении зон гиперфиксации радиофармпрепарата показано рентгенологическое исследования этих зон. Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов выполняется КТ либо МРТ таза.

КТ или МРТ таза и брюшной полости используется для выявления регионарных или отдаленных лимфогенных или висцеральных метастазов. Риск регионарных метастазов минимален при клинически локализованном РПЖ (сT1-2), уровне ПСА <10 нг/мл, и сумме Глисона<7.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с холином,меченным11С или 18F, обладает высокой специфичностью в отношении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов при РПЖ, однако низкой чувствительностью и, в связи с этим, не рекомендуется для первичного стадирования. Эффективность ПЭТ с простат-специфичным мембранным антигеном (PSMAPET/CT) находится в стадии изучения.

**30.5. Стадирование.**

Наиболее ценным методом предсказания патологической стадии опухоли является комбинация уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени местной распространенности (cT). На основании этих же данных до начала лечения определяется степень онкологического риска для каждого пациента. Под степенью онкологического риска понимают вероятность развития возврата заболевания после проведенного лечения. Определение степени онкологического риска крайне важно с точки зрения правильного выбора последующего лечения.

Группы риска рецидива заболевания после проведенного лечения у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы (таблица 30.5).

Таблица 30.5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Категория РПЖ | Локализованный рак | | | Местно-распространенный рак |
| Низкий риск | Промежуточный риск | Высокий риск |
| Предикторы | ПСА<10 нг/мл  и  сумма Глисона<7  и cT1-сT2a | ПСА 10-20 нг/мл  или  сумма Глисона=7  или сT2b | ПСА >20 нг/мл  или  сумма Глисона>7  или сT2c | Любой ПСА, любая  сумма Глисона  при сT3-сТ4 или N1 |

**30.6. Обязательный объем обследования:**

физикальное обследование с выполнением пальцевого ректального исследования;

определение уровня ПСА в крови до применения любых методов лечения;

общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, билирубин, электролиты (К, Na, Cl), щелочная фосфатаза), общий анализ мочи;

биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием биоптата;

ТрУЗИ (при выполнении систематической биопсии);

КТ либо МРТ таза (у пациентов с промежуточным риском и выше);

остеосцинтиграфия (у пациентов с высоким риском, у пациентов с местно-распространенным РПЖ, или при наличии жалоб на боли в костях)

УЗИ почек, определение остаточной мочи (при наличии жалоб, указывающих на возможность хронической задержки мочи и/или нарушении функции почек).

перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются: глюкоза крови, серореакция на сифилис, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ

Дополнительные исследования (по показаниям):

мультипараметрическая МРТ (T1, T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения, динамическое контрастирование)

КТ/МРТ брюшной полости (при наличии поражения лимфоузлов на КТ/МРТ таза)

рентгенография органов грудной клетки;

рентгенологическое обследование зон гиперфиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (перед операциями со вскрытием мочевых путей).

**30.7. Лечение клинически локализованного РПЖ (сT1–2N0M0).**

Возможными вариантами лечения локализованного РПЖ являются:

* радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия;
* лучевая ± гормональная терапия;
* активное наблюдение (отсроченное лечение);
* динамическое наблюдение.

Радикальными методами лечения РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия по радикальной программе. Отсроченное лечение включает активное наблюдение (activesurveillance) и динамическое наблюдение (watchful waiting).

30.7.1. Активное наблюдение.

Значительное количество пациентов с выявленным РПЖ (в особенности при скрининге) не требуют немедленного начала специального лечения. Это связано наличием у них клинически незначимых форм РПЖ с очень низким онкологическим риском. Отложив начало лечения можно сохранить качество жизни у данных пациентов и избежать возможных осложнений, которые могут быть более значимыми чем лечебный эффект при данных формах РПЖ. Понятие активного наблюдения относится к группе пациентов с клинически незначимыми формами рака, как правило моложе 70 лет с низкой коморбидностью, которые потенциально подлежат радикальному лечению. Целью активного наблюдения является сохранение качества и полноценности жизни пациента без ущерба для онкологических результатов.

Активное наблюдение может быть рекомендовано пациентам моложе 70 лет с клинически незначимыми формами РПЖ: клиническая стадия сТ1-cT2a, ПСА ≤10 нг/мл, плотность ПСА<0,15 нг/мл/см3, сумма Глисона≤6, выявление рака не более чем в 2-3 биопсийнных столбиках и его объем не более половины каждого столбика. Биопсия предстательной железы при этом должна была выполнена с соблюдением всех необходимых требований, включая не менее12 биоптатов (точек).

В качестве основных методов контроля при наблюдении используются ПСА, ПРИ, повторная биопсия предстательной железы с или без мпМРТ. Анализ ПСА и ПРИ выполняются не реже одного раза в 6 месяцев. При отсутствии подозрения на прогрессирование на основании других критериев наблюдения, повторная рутинная биопсия выполняется не реже одного раза в два года.

Показанием к радикальному лечению являются любой из перечисленных критериев: увеличение сТ по результатам ПРИ, увеличение числа положительных столбиков в биоптате и/или их длины, увеличение суммы Глисона в биопсийном материале. Менее значимым признаком может быть уменьшение времени удвоения ПСА (<36 мес.).

30.7.2.Динамическое наблюдение.

Динамическое наблюдение (управляемое паллиативное лечение) может осуществляться у пациентов с подтвержденным РПЖ при наличии выраженной сопутствующей патологии и низкой ожидаемой продолжительностью жизни (менее 10 лет). Речь, как правило, идет о пациентах старше 70 лет с локализованными формами РПЖ, не подлежащих радикальному лечению из-за риска, связанного с сопутствующими заболеваниями. При условии отсутствия каких-либо клинических симптомов РПЖ у данных пациентов, начало лечения может быть отложено. Целью динамического наблюдения является предотвращение проявления побочных эффектов и токсичности лечения (в особенности гормонального), что является важным фактором сохранения качества жизни. Динамическое наблюдение проводится до развития местного или системного прогрессирования или появления жалоб, связанных с РПЖ.

30.7.3. Радикальная простатэктомия.

Является основным видом лечения пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском, ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет и отсутствием медицинских противопоказаний к операции. Операция также показана у молодых пациентов РПЖ в стадии сT1aN0M0 с предполагаемой продолжительностью жизни 15 лет и более, особенно при низкодифференцированных опухолях.

Радикальная операция включает удаление всей предстательной железы, семенных пузырьков и простатического отдела уретры. Расширенная тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ), выполняемая при радикальной простатэктомии должна включать удаление лимфатических узлов из запирательной ямки (в том числе расположенных краниально и каудально от запирательного нерва), удаление узлов, расположенных медиально и латерально относительно внутренней подвздошной артерии, удаление лимфатических узлов, расположенных по ходу наружной подвздошной артерии и вены. Проксимальной границей расширенной лимфодиссекции является бифуркация общей подвздошной артерии или место перекреста мочеточника с общей подвздошной артерией.

Необходимость выполнения расширенной тазовой лимфаденэктомии зависит от степени онкологического риска у конкретного пациента. У пациентов с низким онкологическим риском тазовая лимфодиссекция может не выполняться. Использование ограниченной ЛАЭ нецелесообразно. У пациентов с промежуточным и высоким риском показано выполнение расширенной тазовой ЛАЭ. Тщательная лимфодиссекция играет роль в диагностике и стадировании РПЖ. Точность определения pN при расширенной тазовой ЛАЭ составляет 94%.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия, предложенная P. Walsh и P. Donker (1982) предполагает сохранение симпатических нервов, проходящих в составе сосудисто-нервных пучков, кзади и латеральнее предстательной железы. Это может способствовать сохранению эректильной функции в 50–70% случаев, однако может ухудшить онкологические результаты операции при неправильном отборе пациентов для нервосберегающей простатэктомии. Только пациенты снизкой вероятностью экстракапсулярного распространения рака (локальный статус опухоли сT1с, сумма Глисона<7 и ПСА <10 нг/мл)являются кандидатами для нервосберегающей радикальной простатэктомии. Мультипараметрическая МРТ может быть использована в качестве вспомогательного метода для отбора пациентов, подходящих для выполнения нервосберегающей простатэктоми. Если во время хирургического вмешательства возникает подозрение на наличие остаточной опухоли, необходимо удалить сосудисто-нервный(ые) пучок(и).

Частота недержания мочи после операции может быть снижена при тщательном сохранении дистального сфинктера мочевого пузыря и достаточной длины мембранозной уретры. Сохранение шейки мочевого пузыря способствует более раннему восстановлению функции удержания, но может увеличивать риск нерадикальности операции.

Неоадъювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

30.7.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адъювантная лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр показана при наличии опухоли по краю резекции, прорастании опухоли за капсулу (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b) по данным гистологического исследования удаленного после радикальной простатэктомии препарата. Лучевая терапия проводится после нормализации мочеиспускания в условиях 3D планирования. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии при биохимическом рецидиве до достижения уровня ПСА 0,5нг/мл. Данный подход может быть использован, только если уровень ПСА через один месяц после радикальной простатэктомии был менее 0,1 нг/мл.

30.7.5. Дистанционная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия по радикальной программе является альтернативным подходом к лечению локализованного РПЖ наряду с радикальной простатэктомией. Лучевая терапия может быть более предпочтительна для пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению и для тех, кто отказывается от операции. Тактика лечения различается в зависимости от принадлежности пациента к той или иной прогностической группе.

Локализованный РПЖ с низким онкологическим риском (стадия T1-T2a, N0, M0, сумма Глисона<7 и ПСА <10 нг/мл): рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии с использованием техники3D, IMRTили VMAT до СОД 74–76 Гр.Объем облучения включает в себя предстательную железу и (+/-) семенные пузырьки. Облучение лимфатических узлов таза или проведение неоадъювантной или адъювантной гормонотерапии не показано.

Локализованный РПЖ с промежуточным риском (стадия T2b или сумма Глисона 7 или ПСА 10–20 нг/мл): увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании техники3D, IMRTили VMAT) улучшает отдаленные результаты лечения пациентов с промежуточным риском. Пациентам показано проведение неоадъювантной, сопутствующей и кратковременной (4–6 мес.) адъювантной гормонотерапии.

Локализованный РПЖ с высоким риском (стадия T2с или сумма Глисона>7 или ПСА >20 нг/мл): увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании конформной техники облучения) улучшает отдаленные результаты лечения этой категории пациентов. Этим пациентам показано проведение неоадъювантной, сопутствующей и длительной (24–36 мес.) адъювантной гормонотерапии. Объем облучения включает в себя предстательную железу и семенные пузырьки. Данная группа пациентов может рассматриваться как кандидаты для облучения тазовых лимфатических узлов.

Методика проведения дистанционной лучевой терапии

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4-23 МВ) с использованием техники 3D, IMRTили VMAT. Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

прямая кишка: в объем облучения V75должно попадать меньше 15 % объема органа;

мочевой пузырь: в объем облучения V75должно попадать не более 25 % объема органа;

кишечник: в объем облучения V45должно попадать не более 195 см3 объема органа.

Режим среднего гипофрационирования дозы облучения в условиях IMRT (2,4-4 Гр за фракцию в течении 4-6 недель) в рамках рандомизированных исследований продемонстрировало отсутствие увеличения токсичности и одинаковую переносимость в сравнении со стандартным режимом фракционирования, в связи с чем гипофракционирование может применяться как альтернатива классическому фракционированию при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

Противопоказаниями к лучевой терапии являются наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи. У пациентов, подвергшихся ТРУП, лучевая терапия не должна быть начинаться ранее, чем через 4 недели после операции.

30.7.6. Неоадъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Сочетание дистанционной лучевой терапии с кратковременной (4–6 мес.) адъювантной гормонотерапией аналогами ЛГРГ показано пациентам с клинически локализованным РПЖ с промежуточным риском; длительное (до 36 мес.) адъювантное гормональное лечение показано при локализованном РПЖ с высоким риском, поскольку такое лечение приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В этих случаях может использоваться фармакологическая кастрация аналогами ЛГРГ или хирургическая кастрация. Во всех случаях начало гормонального лечения целесообразно проводить за 2-3 месяца до лучевой терапии. Это способствует уменьшению объема предстательной железы и купированию местных симптомов РПЖ.

30.7.7. Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия).

Применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

Показания к брахитерапии:

В самостоятельном виде: стадия Т1b-Т2а, сумма Глисона<7 (при условии достаточного количества биопсий, позволяющих адекватно оценить дифференцировку опухоли), ПСА до применения любых методов лечения <10 нг/мл; ≤50% биоптатов после систематической биопсии содержат рак.

В качестве буста перед дистанционной лучевой терапией: стадия Т2b-Т3bили меньшие стадии с суммой Глисона 8–10 или ПСA >20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии: ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, наличие большого или плохо заживающего дефекта (предпузыря) после ТУРП, нарушение коагуляции, большой объем предстательной железы (более 50 см3). При выраженных нарушениях мочеиспускания (IPSS >20), снижении объемной скорости мочеиспускания (Qmax<10 мл/с) или количестве остаточной мочи >200 мл проведение брахитерапии сопряжено с высокой частотой осложнений.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1–2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах — семенные пузырьки. Клинический объем облучения охватывается min 90%-й изодозой. При проведении монотерапии проводят 3 фракции по 11,5 Гр или 2 фракции по 13,5 Гр. При использовании брахитерапии как буста перед дистанционной лучевой терапией проводят 2 фракции по 11,5 Гр или 13,5 Гр однократно. Негомогенность дозы допускается ±10%, а в локализованных «горячих» точках — до 30%.

**30.8. Лечение местно-распространенного РПЖ и РПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов.**

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы — T3–4N0M0 или T1–4N1M0. Вариантами лечения местно-распространенного РПЖ являются:

комбинация лучевой и гормональной терапии;

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия ± адъювантная гормональная терапия;

гормонотерапия.

30.8.1. Неоадъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

У пациентов с местно-распространенным РПЖ сочетание дистанционной лучевой терапии с длительным (от 2 до 3 лет) гормональным лечением приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости, что делает такую комбинацию стандартной. В этих случаях может использоваться хирургическая или фармакологическая кастрация. Начало гормонального лечения за 2-3 месяца до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы и купированию местных симптомов РПЖ.

Рекомендуется использование 3D, IMRT или VMAT техники облучения, при котором СОД может быть 76-80 Гр без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 46-50 Гр показано при наличии метастазов в лимфатических узлах (N1) с дальнейшим подведением симультанного или последовательного буста на метастатически пораженные лимфатические узлы до 60 Гр.

30.8.2. Радикальная простатэктомия.

При местно-распространенном РПЖ может применяться у компенсированных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет при высокой вероятности радикального удаления рака. Критериями отбора для оперативного лечения могут служить предполагаемая односторонняя ограниченная инвазия капсулы предстательной железы (T3a). Как этап мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных пациентов с более распространенными опухолями или метастазами в лимфатических узлах. Неоадъювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

30.8.3. Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии показана при обнаружении по данным гистологического исследования удаленного препарата инвазии опухоли за пределы капсулы (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b). Лучевая терапия проводится в суммарной дозе 60 Гр в условиях 3D планирования после нормализации мочеиспускания. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии (в СОД 66 Гр) после периода наблюдения, при росте ПСА из неопределяемого диапазона до момента достижения уровня ПСА 0,5 нг/мл. Данный подход может быть использован у пациентов с более благоприятными прогностическими факторами – pT3a,время удвоения ПСА>12 месяцев, сумма Глисона< 7 (при условии что уровень ПСА через одни месяц после радикальной простатэктомии был менее 0,1 нг/мл).

30.8.4. Адъювантная гормонотерапия и лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Показана в случаях поражения регионарных лимфатических узлов по данным гистологического исследования после операции (pN1) либо нерадикальности операции и агрессивном опухолевом процессе. Применяется хирургическая или фармакологическая кастрация. В случаях поражения регионарных лимфатических узлов по данным гистологического исследования после операции (pN1) в зону облучения включается не только ложе предстательной железы, но и весь таз. При микроскопическом поражении лимфатических узлов (не более двух лимфатических узлов с микрометастазами) и высокой вероятности радикального излечения проведение гормонального лечения может быть отложено до развития рецидива заболевания.

30.8.5. Гормонотерапия в самостоятельном виде.

Проводится у пациентов с выраженными симптомами РПЖ, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний, при местно-распространенном раке большого объема, а также массивном поражении тазовых лимфатических узлов.

30.8.6. Паллиативное облучение таза.

При распространенных опухолях большого объема, сопровождающихся выраженной симптоматикой может использоваться паллиативная дистанционная лучевая терапия. Целью лучевой терапии в этих случаях являются уменьшение дизурических расстройств, уменьшение болей, купирование макрогематурии. Рекомендуемая доза: РОД 3 Гр, СОД 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

**30.9. Лечение РПЖ с отдаленными метастазами.**

Стандартным методом лечения распространенного РПЖ является хирургическая или фармакологическая кастрация с - или без назначения ранней химиотерапии.

30.9.1. Хирургическая кастрация.

Преимуществами метода является быстрое снижение уровня тестостерона в крови низкая стоимость лечения, хотя часть пациентов предпочитают медикаментозные методы кастрации в силу психологических причин. Побочными эффектами кастрации являются снижение либидо и потенции, общая слабость, утомляемость, анемия, потеря мышечной силы, остеопороз, иногда приводящий к патологическим переломам, приливы и гинекомастия (таблица 30.5).

Побочные эффекты гормональной терапии их профилактика и лечение (таблица 30.6)

Таблица 30.6

|  |  |
| --- | --- |
| Побочные эффекты гормонотерапии | Лечение/профилактика |
| Потеря либидо | Нет |
| Эректильная дисфункция | Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, интракавернозные инъекции, вакуумные приспособления |
| Приливы | Диэтилстильбэстрол, ципротерона ацетат, клонидин |
| Гинекомастия с болями или без | Профилактическое облучение грудных желез в СОД 9–12 Гр за 1–3 фракции, мастэктомия, тамоксифен, ингибиторы ароматазы |
| Ожирение | Физическая активность, упражнения |
| Уменьшение мышечной массы | Физическая активность, упражнения |
| Анемия | Эритропоэтин |
| Снижение минеральной плотности костной ткани | Физическая активность, упражнения, добавки кальция (500 мг в день), витамин D (400 МЕ в день), бисфосфанаты |
| Снижение конгнитивной функции | Нет |

30.9.2. Медикаментозная (фармакологическая) кастрация.

Заключается в использовании аналогов ЛГРГ, приводящих к первоначальному выбросу лютеинизирующего гормона с последующим истощением его выработки, что ведет к подъему, а затем стойкому снижению уровня тестостерона в крови до кастрационных значений(<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л). Эффективность и побочные эффекты медикаментозной и хирургической кастрации одинаковы. Преимуществом использования аналогов ЛГРГ является психологический эффект сохранения яичек а также обратимость эффекта при отмене препарата. Достижение кастрационного уровня при использовании аналогов ЛГРГ происходит через 2-4 недели после начала лечения. При длительном лечении аналогами ЛГРГ необходим контроль за уровнем тестостерона.

Препараты для медикаментозной (фармакологической) кастрации:

* Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз / 4 нед. или 11,25 мг 1 раз / 12 нед.
* Лейпрорелин 7,5 мг 1 раз / 4 нед. или 22,5 мг1 раз / 12 нед. или 45 мг 1 раз / 24 нед.⃰
* Трипторелин 3,75 мг 1 раз / 4 нед. или 11,25 мг 1 раз / 12 нед.

⃰ Различие в дозировках и кратности введения обусловлены различными лекарственными формами (в зависимости от производителя лекарственного средства).

Первоначальная стимуляция выработки лютеинизирующего гормона и тестостерона при фармакологической кастрации может проявиться обострением симптоматики в течение первых нескольких недель лечения (усиление боли в костях) и иногда может приводить к патологическим переломам костей, компрессии спинного мозга и смерти. Поэтому для предотвращения таких осложнений следует назначать антиандрогены одновременно или за 1 неделю до введения аналога ЛГРГ и продолжать его прием в течение первых 4 недель лечения. Поскольку антиандрогены снижают, но полностью не устраняют риск синдрома «вспышки», у пациентов с высоким риском компрессии спинного мозга следует использовать хирургическую кастрацию.

30.9.3. Интермиттирующая гормональная терапия.

Интермиттирующая гормональная терапия является альтернативой непрерывной терапии у информированных пациентов, готовых строго выполнять предписанное лечение. Интермиттирующая гормонотерапия лучше переносится, менее нарушает качество жизни пациента и потенциально сопровождается меньшим количеством побочных эффектов.

В начале проведения интермиттирующей гормональной терапии проводится индукционная фаза в течение 6–7 мес. с использованием аналогов ЛГРГ с или без антиандрогенов. При положительном клиническом эффекте и достижении уровня ПСА менее 4 нг/мл (у пациентов с метастазами) либо 0,5 нг/мл (у пациентов с биохимическим рецидивом) лечение отменяется, проводится регулярное наблюдение с интервалом 3–6 мес., включающее клиническое обследование и измерение уровня ПСА в одной и той же лаборатории. Гормональное лечение возобновляется при появлении клинических симптомов прогрессирования и/или роста ПСА, превышающего10–20 нг/мл (у пациентов с метастазами), либо возврата ПСА к начальному уровню (если он был менее 20 нг/мл), либо 4 нг/мл у пациентов с биохимическим рецидивом. Продолжительность периода гормонотерапии не должно быть менее 3–6 мес. При сохранении положительного клинического эффекта и снижения уровня ПСА менее 4 (0,5) нг/мл повторяется цикл отмены гормонотерапии (см. выше). При развитии гормоногезистентности назначается постоянная гормонотерапия.

30.9.4. Ранняя химиотерапия.

Сочетание хирургической или фармакологической кастрации с проведением шести курсов химиотерапии доцетакселом у пациентов с распространенным метастатическим заболеванием не имеющих противопоказаний, приводит к значительному увеличению времени до прогрессирования общей выживаемости у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ. Под распространенным метастатическим РПЖ подразумевается заболевание с наличием висцеральных метастазов и/или 4 и более метастазов в костях скелета с наличием хотя бы одного вне таза или позвоночника. Проведение химиотерапии начинается в течение трех месяцев после начала гормонального лечения. Доцетаксел в дозе 75 мг/м2 вводится один раз в три недели. Рекомендовано шесть курсов химиотерапии, после чего продолжается наблюдение за пациентом.

При наличии у пациента противопоказаний к химиотерапии доцетакселом, в качестве первой линии лечения применяется только хирургическая либо фармакологическая кастрация.

**30.10. Наблюдение за пациентами.**

30.10.1. После радикального лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия).

У бессимптомных пациентов рекомендуется сбор специфического анамнеза, определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование. Исследования выполняются через 3, 6 и 12 мес. после лечения, затем каждые 6 мес. до 3 лет, и далее 1 раз в год.

Повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл после радикальной простатэктомии говорит о рецидиве заболевания или наличии субклинических метастазов, или резидуальной опухоли.

Для диагностики биохимического рецидива повышение ПСА более 0,2 нг/мл должно быть зафиксировано в двух последовательных анализах, однако для решения вопроса о проведении терапии (лучевой, гормональной) необходимо зафиксировать рост ПСА после радикальной простатэктомии (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах (интервалы между анализами – 10 дней).

В соответствии с определением консенсуса RTOG-ASTRO в Фениксе (США) биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надира (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляется только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия).

Метастазы могут быть выявлены при КТ/МРТ таза или остеосцинтиграфии. Не следует регулярно проводить сканирование костей и другие методы визуализации у бессимптомных пациентов, если признаков биохимического рецидива нет. При наличии болей в костях показано выполнение остеосцинтиграфии либо рентгенологического исследования вне зависимости от уровня ПСА.

30.10.2. Наблюдение при применении гормонального лечения.

Эффект лечения должен быть оценен через 3 мес. после начала гормонотерапии. Обследование должно включать физикальное, пальцевое ректальное исследование и измерение уровня ПСА. Схема наблюдения должна быть индивидуализирована с учетом симптоматики заболевания, факторов прогноза и используемого лечения.

У пациентов без отдаленных метастазов и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА с целью оценки эффекта лечения и учета возможных побочных эффектов.

У пациентов с отдаленными метастазами и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА. Целесообразно дополнять обследование измерением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы в крови.

При стабилизации процесса использование методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется. При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта от лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

**30.11. Диагностика и лечение рецидива РПЖ после радикального лечения.**

Своевременная диагностика рецидива РПЖ, а также правильные подходы к лечению является важным фактором улучшения выживаемости данной категории пациентов.

**30.11.1. Рецидив после радикальной простатэктомии.**

30.11.1.1. Диагностика.

После радикальной операции уровень ПСА быстро снижается и достигает неопределяемых значений. Учитывая ошибку применяемых в настоящее время тестов по определению этого маркера, считается, что уровень ПСА после простатэктомии при отсутствии продолжения роста опухоли, должен не превышать 0,2 нг/мл. Повышение ПСА выше этого уровня (биохимический рецидив) свидетельствует о возврате болезни либо из-за местного рецидива, либо из-за отдаленных метастазов. Перед проведением терапии необходимо зафиксировать рост ПСА (более 0,2 нг/мл) в двух последовательных анализах.

Вопрос, является ли биохимический рецидив после радикальной простатэктомии проявлением местного рецидива или метастазов является весьма сложным, но влияющим на выбор метода лечения. Важными параметрами для ответа на этот вопрос являются интервал между операцией и биохимическим рецидивом, прирост ПСА, время удвоения ПСА, патологическая стадия и сумма Глисона в препарате предстательной железы после радикальной простатэктомии.

30.11.1.2. Критерии диагностики местного рецидива после радикальной простатэктомии:

рецидив ПСА через >3 лет после операции;

время удвоения ПСА >12 мес.;

сумма Глисона≤7;

стадия pT2N0, pTxR1.

30.11.1.3. Критерии диагностики системного прогрессирования после радикальной простатэктомии:

рецидив ПСА через <1 года после операции;

время удвоения ПСА 4–6 мес.;

сумма Глисона 8–10;

стадия pT3b, pTxN1.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с холином, меченным 11С или 18F позволяет выявить потенциальные очаги РПЖ при ПСА более 1,0 нг/мл. Использовать такие методы диагностики как КТ и остеосцинтиграфия целесообразно лишь при достижении уровня ПСА 10 нг/мл или альтернативных критериев: расчетное время удвоения ПСА <6 месяцев или скорость роста ПСА >0,5 нг/мл/месяц. PSMAPET/CT может является перспективным методом диагностики рецидива РПЖ и находится в стадии изучения.

30.11.1.4. Лечение.

Стандартного лечения биохимического рецидива после радикальной простатэктомии не существует. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, лучевую терапию на область удаленной предстательной железы, гормональное лечение и удаление или облучение олигометастазов.

30.11.1.5. Местный рецидив.

Течение болезни у пациентов с местным рецидивом РПЖ является как правило более благоприятным. У пациентов, отвечающих критериям местного рецидива возможно наблюдение с последующим проведением спасительной лучевой терапии.

Наилучшие результаты при лечении местного рецидива получены при проведении дистанционной лучевой терапии на область пузырно-уретрального анастомоза в СОД 66 Гр раньше, чем уровень ПСА достиг уровня 0,5 нг/мл.

30.11.1.6. Системное прогрессирование.

При росте ПСА предположительно обусловленном системными метастазами допустимо проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермитирующая гормонотерапия, хирургическая кастрация). Учитывая побочные эффекты гормонотерапии, ее негативное влияние на качество жизни, отсутствие данных о влиянии ранней гормонотерапии при биохимическом рецидиве на выживаемость решение о проведении этого лечения необходимо принимать совместно с пациентом с учетом факторов прогноза (время удвоения ПСА или прирост ПСА). Необходимо избегать назначения раннего гормонального лечения у бессимптомных пациентов с биохимическим рецидивом и длительным временем удвоения ПСА (>12 мес.)

**30.11.2. Рецидив после дистанционной лучевой терапии по радикальной программе.**

30.11.2.1. Диагностика.

Если не применялось гормональное лечение, уровень ПСА медленно снижается и в среднем через 22–33 мес. достигает минимальных значений (т.н. надир). Задолго до выявления клинически определяемого рецидива заболевания обычно отмечается рост уровня ПСА. Таким образом, рост ПСА, или биохимический рецидив, свидетельствует об активизации болезни и предшествует ее прогрессированию. Биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надира (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляется только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия).

Принципы выявления отдаленных метастазов такие же, как и у пациентов с биохимическим рецидивом после хирургического лечения

30.11.2.2. Лечение.

Подходы к лечению рецидива после дистанционной лучевой терапии отличаются в зависимости от того, является ли возврат болезни местным рецидивом, либо имеет место системное прогрессирование.

30.11.2.3. Местный рецидив.

Стандартного лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии также нет. Возможные варианты лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии включают динамическое наблюдение, гормональную терапию и хирургическое лечение второй линии (спасительная простатэктомия).

У тщательно отобранных пациентов с местным рецидивом, подтвержденным биопсией предстательной железы не ранее, чем через 18 мес. после окончания лучевой терапии, в сочетании с ростом уровня ПСА может выполняться т.н. спасительная простатэктомия (цистпростатэктомия). Необходимо учитывать высокую частоту осложнений после таких операций. Лечение целесообразно проводить в центре, имеющем большой опыт выполнения радикальных простатэктомий.

У пациентов с местным рецидивом после дистанционной лучевой терапии (медленный рост ПСА у пациентов с низким риском), не являющихся кандидатами для хирургического лечения рекомендуется проводить динамическое наблюдение до появления признаков клинического прогрессирования.

30.11.2.4. Системное прогрессирование.

При росте ПСА и отсутствии локального рецидива после дистанционной лучевой терапии возможно проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермиттирующая гормонотерапия, хирургическая кастрация). Учитывая побочные эффекты гормонотерапии, ее негативное влияние на качество жизни, отсутствие данных о влиянии ранней гормонотерапии при биохимическом рецидиве на выживаемость решение о проведении этого лечения необходимо принимать совместно с пациентом с учетом факторов прогноза (время удвоения ПСА или прирост ПСА). Если принято решение о начале гормональной терапии, то более предпочтительной является интермиттирующая гормонотерапия, при условии сознательного отношения пациента к лечению.

**30.12. Диагностика и лечение резистентного к кастрации РПЖ.**

Своевременная диагностика резистентного к кастрации РПЖ и правильные подходы к его лечению являются важным фактором улучшения выживаемости данной категории пациентов.

30.12.1. Диагностика резистентного к кастрации РПЖ:

кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л);

рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, произведенных с интервалом не менее одной недели, с увеличением ПСА на 50% и более в двух анализах по отношению к уровню надира.

или радиологическое прогрессирование: появление двух и более новых очагов в костях по данным остеосцинтиграфии и/или прогрессирование мягкотканых метастазов (по критериям RECIST).

пациенты только с клиническими симптомами прогрессирования болезни должны быть дообследованы для подтверждения диагноза.

30.12.2. Тактика лечения при резистентном к кастрации РПЖ.

При возникновении гормональной резистентности РПЖ у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ, это лечение должно быть продолжено, если уровень тестостерона находится в пределах кастрационного.

30.12.3. Гормональное лечение второй линии.

В качестве гормонального лечения второй линии резистентного к кастрации РПЖ используется отмена, смена либо назначение антиандрогена (бикалютамид, флютамид, ципротерона ацетат), назначение глюкокортикоидов, кетоканазола, эстрамустина, абиратерона ацетата или энзалутамида.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного пациента, длительное время получавшего комбинированную блокаду андрогенов, показана отмена антиандрогена с последующим контролем динамики ПСА. Показано, что эта мера может приводить к значительному снижению ПСА в течение в среднем 4 мес. у 15–33% пациентов. Эффективность этого лечебного мероприятия оценивается через 4–6 недель.

Препараты, используемые при гормонотерапии второй линии:

бикалютамид 150 мг внутрь 1 раз в сутки

флютамид 250 мг внутрь 3 раза в сутки

ципротерона ацетат 300 мг внутримышечно один раз в 14 дней;

преднизолон по 5–10 мг 2 раза в сутки внутрь утром и днем;

Кетоконазол 200 мг 3 раза в день натощак в течение первой недели приема с последующим увеличением дозы до 400 мг 3 раза в день. Для профилактики надпочечниковой недостаточности гидрокортизон 20 мг утром и 10–20 мг днем. При симптомах гиперкортицизма доза гидрокортизона может быть уменьшена. Для оценки функции печени показан ежемесячный контроль печеночных проб.

30.12.4. Цитотоксическая терапия первой линии при резистентном к кастрации РПЖ.

Химиотерапия доцетакселом в сочетании с преднизолоном приводят к увеличению медианы выживаемости у пациентов с резистентным к кастрации РПЖ в среднем на 2 мес. по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизолона, а также к более выраженному паллиативному эффекту и являются первой линией цитостатической терапии.

Проведение химиотерапии доцетакселом возможно как у бессимптомных пациентов, так и у пациентов с клинической симптоматикой резистентного к кастрации РПЖ. Потенциальные достоинства и недостатки этих подходов должны быть обсуждены с пациентом.

Симптомным пациентам с резистентным к кастрации РПЖ после прогрессирования заболевания на фоне терапии доцетакселом показана терапия митоксантроном и преднизолоном

30.12.5. Оценка эффекта лечения при резистентном к кастрации РПЖ.

Снижение уровня ПСА ≥30% от исходного, является признаком эффективности лечения и увеличения выживаемости. Изолированный рост ПСА, при отсутствии картины клинического или рентгенологического прогрессирования не является критерием прекращения химиотерапии.

При наличии мягкотканых (измеряемых) метастазов, критериями оценки эффекта лечения служат критерии ВОЗ (или RECIST). Динамику костных метастазов оценивают по количеству очагов гиперфиксации радиофармпрепарата.

У пациентов с распространенным резистентным к кастрации РПЖ с наличием симптоматики эффект лечения рекомендуется оценивать по динамике субъективных симптомов рака (преимущественно болевого синдрома).

30.12.6. Варианты цитостатической терапии резистентного к кастрации РПЖ:

доцетаксел 75 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин c премедикацией (дексаметазон 8 мг в/м или внутрь за 12, 3 и 1 час до введения доцетаксела) каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном 5 мг 2 раза в день внутрь ежедневно. Лечение проводится до прогрессирования РПЖ или до появления выраженных побочных эффектов;

митоксантрон 12 мг/м2 внутривенно в течение 6–10 мин каждые 3 недели, преднизолон 5 мг внутрь 2 раза в день ежедневно;

эстрамустина фосфат по 280 мг внутрь 2 раза в день;

30.12.7. Новые лекарственные средства для лечения резистентного к кастрации РПЖ.

При возможности, по решению консилиума могут назначаться следующие лекарственные средства пациентам с установленным диагнозом метастатического резистентного к кастрации РПЖ (таблица 30.7):

Таблица 30.7

|  |  |
| --- | --- |
| Лекарственное средство | Показание |
| абиратерон 1000 мг внутрь 1 раз в сутки в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут. | Бессимптомные и малосимптомные пациенты без висцеральных метастазов, не получавшие доцетаксел |
| Пациенты после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом или с непереносимостью доцетаксела |
| энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки | Бессимптомные и малосимптомные пациенты без висцеральных метастазов, не получавшие доцетаксел |
| Пациенты после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом или с непереносимостью доцетаксела |
| кабазитаксел 25 мг/м2 каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут. | Пациенты после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом, с непереносимостью доцетаксела или неэффективностью абиратерона или энзалутамида |
| Радия хлорид [223Ra] | Пациенты с множественными костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов |

30.12.8. Паллиативная терапия резистентного к кастрации РПЖ.

Включает паллиативную дистанционную лучевую терапию, лечение радиоактивными изотопами, бисфосфонаты, анальгетики, глюкокортикоиды.

Дистанционная лучевая терапия оказывает длительный обезболивающий эффект при костных метастазах с болевым синдромом. Показана при наличии локализованных симптоматических костных метастазов.

Радиоактивный изотоп стронция-89 (метастрон) при внутривенном введении фиксируется в зонах костных метастазов, оказывая выраженный симптоматический эффект при болях в костях. Миелосупрессия после лечения радиоактивными изотопами делает проведение химиотерапии в последующем затруднительным. Показан при наличии диффузных симптоматических костных метастазов, не подлежащих дистанционному облучению.

30.12.9. Применение бисфосфонатов – препаратов, ингибирующих остеокласты и тормозящих резорбцию кости, – может приводить к уменьшению болей, вызванных костными метастазами РПЖ. Длительный прием золедроновой кислоты в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 недели у пациентов с резистентным к кастрации РПЖ с костными метастазами снижает частоту костных осложнений (выраженные боли, патологические переломы или компрессия спинного мозга). При использовании бисфосфонатов рекомендовано параллельное назначение препаратов кальция, содержащих суточную дозу в пересчете на элементарный кальций 500 мг и витамина D в суточной дозе 400 мг.

30.12.10. Наблюдение при резистентном к кастрации РПЖ.

Режим наблюдения при резистентном к кастрации РПЖ устанавливается индивидуально. Контрольные осмотры с определением уровня ПСА для оценки эффективности лечения и возможной коррекции терапии обычно производятся через 8–12 нед. Рекомендовано выполнение остеосцинтиграфии и компьютерной томографии каждые шесть месяцев даже в отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни. Лечение у данной категории пациентов не должно прекращаться только на основании биохимического прогрессирования заболевания (роста ПСА). По крайней мере два из трех критериев (рост ПСА, клиническое и рентгенологическое прогрессирование) должны наступить для прекращения терапии.