

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660

**Цитирование:** Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 640–660.

## РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Коллектив авторов:** Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Усычкин С.В., Т. Митин

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, андрогенная депривация, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерона ацетат, апалутамид, даролутамид, энзалутамид, радиолигандная ПСМА-направленная терапия, олапариб, пембролизумаб

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. Факторами, ассоциированными с повышенным риском развития заболевания, являются наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене *BRCA2*, рак молочной железы и/или рак яичников у родственниц первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения.

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

### 1.1. Стадирование РПЖ

Стадирование РПЖ должно проводиться по системе AJCC (8-е изд. 2017 г.) (табл. 1).

**Таблица 1.** Система стадирования РПЖ.

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
<b>Первичная опухоль (категория T)</b>		
cTx	–	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	–	Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
cT1a	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤ 5% образцов удаленной ткани
cT1b	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в > 5% образцов удаленной ткани

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT1c	–	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, не пальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
<b>Лимфатические узлы (категория N)</b>		
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах <sup>1</sup>
–	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
<b>Отдаленные метастазы (категория M)</b>		
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы только в нергионарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

<sup>1</sup> К региональным лимфатическим узлам относят лимфоузлы таза ниже бифуркации общей подвздошной артерии.

## 1.2. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Шкала Глисона (табл. 2) используется только для аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы. Индекс Глисона является суммой степени дифференцировки железистого эпителия преобладающего по распространенности (основного) компонента опухоли и степени дифференцировки железистого эпителия второго по распространенности компонента опухоли.

**Таблица 2.** Степени злокачественности РПЖ по Глисон (Gleason grade).

Grade 1 — одиночные отдельные плотно расположенные железы
Grade 2 — одиночные железы, более тесно располагающиеся, менее единообразные
Grade 3 — одиночные железы различного размера и взаимоотношения, крибриформные и папиллярные структуры
Grade 4 — неправильные скопления желез и сливающиеся пласты эпителия, могут наблюдаться светлые клетки
Grade 5 — анапластический рак

Для определения группы риска РПЖ категорий T1–T4N0M0 в зависимости от степени дифференцировки используется разделение РПЖ по группам градации (табл. 3).

**Таблица 3.** Группы градации РПЖ.

Группа градации	Индекс Глисона	Модель Глисона
1	≤ 6	3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4; 3 + 5; 5 + 3
5	9 или 10	4 + 5; 5 + 4; 5 + 5

## 2. ДИАГНОСТИКА

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных и лабораторных методов обследования, а также патоморфологическом заключении.

С целью диагностики заболевания необходимы:

- сбор жалоб и анамнеза (в том числе — семейного анамнеза);
- молекулярно-генетическое исследование на наличие герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK1*, *CHEK2*, *HOXB13*, *BRIP1* и *NSB1*) выполняется пациентам с отягощенным наследственным анамнезом в виде наличия рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы у близких родственников или при диагностировании рака предстательной железы у пациента в возрасте < 55 лет; тестирование на герминальные мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* — при подозрении на синдром Линча или при наличии данного синдрома у кровных родственников. При выявлении у пациента молекулярно-генетических нарушений показано медико-генетическое консультирование;
- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование;

- мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ или мпМРТ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования. ТРУЗИ является основным методом визуального контроля над выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов. Возможно выполнение биопсии простаты под МРТ-наведением. Для обеспечения достаточной информативности биопсия, как правило, носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1–2 мм и длиной 17–20 мм. При выявлении аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно через 3–6 месяцев.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ подвергаются обследованию для определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM.

Алгоритм обследования пациентов со стадиями T1–T4N0M0 определяется в зависимости от группы риска, отражающей прогноз заболевания (табл. 4).

**Таблица 4.** Группы риска РПЖ (для стадий T1–4N0M0).

Риск	Описание		
Очень низкий	T1с, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА <sup>1</sup> < 0,15 нг/мл/см <sup>3</sup>		
Низкий	T1–T2а, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2с, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50% позитивных столбцов
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50% позитивных столбцов
Высокий	Не имеет признаков очень высокого риска, имеет не менее одного из следующих признаков: T3а, группа градации 4–5, ПСА > 20 нг/мл		
Очень высокий	Имеет не менее одного из следующих признаков: T3b–T4, первичный индекс Глисона 5, > 4 биопсийных столбцов с группой градации 4–5		

<sup>1</sup> Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см<sup>3</sup>), вычисленному по данным ТРУЗИ.

С целью стадирования заболевания при стадиях РПЖ T1–4N0M0 выполняются дополнительные исследования (табл. 5).

**Таблица 5.** Алгоритм обследования больных РПЖ T1–4N0M0 в зависимости от групп риска.

Риск	Алгоритм обследования
Очень низкий	Дополнительное обследование не показано
Низкий	Дополнительное обследование не показано
Благоприятный промежуточный	Дополнительное обследование не показано
Неблагоприятный промежуточный	Остеосцинтиграфия или ОФЭТ-КТ <sup>1,2</sup> КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства <sup>2</sup>
Высокий	Остеосцинтиграфия или ОФЭТ-КТ <sup>1,2</sup> КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства <sup>2</sup>
Очень высокий	Остеосцинтиграфия или ОФЭТ-КТ <sup>1,2</sup> КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Альтернативой остеосцинтиграфии или ОФЭТ-КТ для выявления метастазов в костях может служить ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-фторидом натрия или ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>C-холином, <sup>68</sup>Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), <sup>18</sup>F-ПСМА, позволяющие визуализировать как метастазы в костях, так и метастатическое поражение иных органов.

<sup>2</sup> Альтернативой КТ грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства может служить ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА, <sup>68</sup>Ga-ПСМА. Альтернативой КТ брюшной полости и забрюшинного пространства также может являться МРТ.

ПЭТ-КТ с ПСМА (<sup>18</sup>F-ПСМА, <sup>68</sup>Ga-ПСМА) обладает значительно большей специфичностью и чувствительностью в сравнении с традиционными методами диагностики у пациентов с РПЖ при уровне ПСА более 2 нг/мл, а также может служить основой отбора пациентов на ПСМА-направленную терапию (<sup>177</sup>Lu-ПСМА).

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Лечение первичного неметастатического РПЖ

Подходами к ведению больных неметастатическим РПЖ, рекомендованными в клинической практике, являются: активное наблюдение, радикальная простатэктомия (РПЭ), ЛТ (дистанционная и/или брахитерапия), андроген-депривационная терапия (АДТ) и выжидательная тактика. Выбор метода осуществляется индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов (табл. 6), объемом предстательной железы и наличием симптомов.

**Таблица 6.** Алгоритм выбора метода лечения РПЖ cT1–4N0M0.

Риск	Подгруппа	Ожидаемая продолжительность жизни/симптомы	Вид лечения
Очень низкий	–	≥ 20 лет	Активное наблюдение (метод выбора) или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		10–20 лет	Активное наблюдение
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Низкий	–	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Промежуточный	Благоприятный	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ 2% <sup>1</sup>
		< 10 лет	ДЛТ или брахитерапия или выжидательная тактика (метод выбора)
	Неблагоприятный	≥ 10 лет	РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ 2% <sup>1</sup> или ДЛТ или брахитерапия ± АДТ 4 месяца
		< 10 лет	ДЛТ или брахитерапия ± АДТ 4 месяца или выжидательная тактика (метод выбора)
Высокий и очень высокий	–	≥ 5 лет или есть симптомы	ДЛТ с АДТ 1,5–3 года или ДЛТ + брахитерапия с АДТ 1,5–3 года или РПЭ с ТЛАЭ <sup>1</sup>
		< 5 лет или нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ или ДЛТ

РПЭ — радикальная простатэктомия; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия.

<sup>1</sup> При pT3a–b или R+ и неопределяемом ПСА — немедленная или отсроченная до момента повышения ПСА > 0,1 нг/мл; при pN+ — адьювантная АДТ или ДЛТ с АДТ или динамическое наблюдение.

Активное наблюдение подразумевает отсутствие лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием и повторную биопсию не чаще 1 раза в 12 мес. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: выявление аденокарциномы группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате. Активное наблюдение в качестве возможной опции показано бессимптомным больным групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) ≥ 10 лет, желающих сохранить высокое качество жизни как можно дольше.

Рекомендованы методики ДЛТ с высокой степенью конформности (ЛТ с модуляцией интенсивности излучения: IMRT или VMAT), а также использование ежедневной верификации (Daily IGRT) положения мишени облучения во время каждого сеанса ЛТ, по возможности с использованием имплантированных в предстательную железу специальных рентгеноконтрастных меток. Режим гипофракционирования принят в качестве стандартного подхода по совокупности нескольких больших рандомизированных исследований

и предлагает более удобное для пациентов и более дешевое для государственного бюджета лечение. Режимы ультрагипофракционирования (стереотаксическая радиотерапия, SBRT) также могут применяться в центрах, имеющих технические возможности лечения по методикам высокой степени конформности и точности (IMRT, VMAT, IGRT) и опыт реализации подобного лечения. Дистанционная ЛТ показана в качестве возможной опции больным группы очень низкого риска с ОПЖ  $\geq 20$  лет, группы низкого риска с ОПЖ  $\geq 10$  лет, групп промежуточного, высокого и очень высокого риска в комбинации или без АДТ в зависимости от группы риска (табл. 6).

До начала курса ЛТ рекомендованы дополнительные исследования (урофлоуметрия, УЗИ для оценки объема остаточной мочи) для исключения симптомов инфравезикальной обструкции мочевых путей.

Брахитерапия (введение в ткань предстательной железы радиоактивных зерен  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ) в качестве возможного самостоятельного метода лечения показана пациентам группы очень низкого риска с ОПЖ  $\geq 20$  лет, группы низкого риска с ОПЖ  $\geq 10$  лет и большим группы промежуточного риска. Пациентам групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ  $\geq 5$  лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с дистанционной ЛТ (табл. 7).

**Таблица 7.** Режимы лучевой терапии при РПЖ cT1–4N0–1M0–1.

Вид лучевой терапии	Предпочтительные РОД и режим фракционирования	Группа риска неметастатического РПЖ					M1 с малым объемом опухоли
		Очень низкий и низкий	Промежуточный благоприятный	Промежуточный неблагоприятный	Высокий и очень высокий	N +	
<b>Дистанционная ЛТ</b>							
Умеренное гипофракционирование (предпочтительно)	3 Гр $\times$ 20 фракций 2,7 Гр $\times$ 26 фракций 2,5 Гр $\times$ 28 фракций	+	+	+	+	+	–
	2,75 Гр $\times$ 20 фракций	–	–	–	–	–	+
Конвенционное фракционирование	1,8–2 Гр $\times$ 37–45 фракций	+	+	+	+	+	+
Ультрагипофракционирование	7,25–8 Гр $\times$ 5 фракций 6,1–7 Гр $\times$ 7 фракций	+	+	+	+	–	–
	6 Гр $\times$ 6 фракций	–	–	–	–	–	+

Брахитерапия							
Низкодозная <sup>125</sup> I <sup>103</sup> Pd <sup>137</sup> Cs	145 Гр 125 Гр 115 Гр	+	+	-	-	-	-
Высокодозная <sup>192</sup> Ir	13,5 Гр × 2 импланта 9,5 Гр 2 р/сут. × 2 импланта	+	+	-	-	-	-
Сочетанная брахитерапия и дистанционная ЛТ							
Низкодозная <sup>125</sup> I <sup>103</sup> Pd <sup>137</sup> Cs	110–115 Гр 90–100 Гр 85 Гр	-	-	+	+	-	-
Высокодозная <sup>192</sup> Ir	10,75 Гр × 2 фракции	-	-	+	+	-	-

Проведение адъювантной АДТ увеличивает общую выживаемость больных групп неблагоприятного промежуточного, высокого и очень высокого риска, получающих ЛТ. Рекомендовано назначение адъювантной АДТ в течение 4–6 мес. в группе неблагоприятного промежуточного риска и в течение 1,5–3 лет — в группе высокого и очень высокого риска. Для проведения АДТ необходимо использование медикаментозных методов кастрации. Больным группы крайне высокого риска может быть рекомендована адъювантная АДТ в комбинации с абиратероном и преднизолоном в течение 2–3 лет. Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг/сут. допустима только у пациентов с противопоказаниями к назначению агонистов ГРГ. Допустимо проведение короткого курса ( $\leq 3$  мес.) неоадъювантной АДТ перед облучением для редукции объема простаты у отдельных пациентов с нарушением мочеиспускания. Хирургическая кастрация в качестве конкурентной и адъювантной АДТ не рекомендована.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — метод радикального хирургического лечения метастатического РПЖ, подразумевает удаление простаты и семенных пузырьков. Тазовая лимфаденэктомия во время РПЭ должна выполняться больным группы промежуточного риска с расчетной вероятностью поражения лимфоузлов таза  $\geq 2\%$ , а также всем пациентам групп высокого и очень высокого риска. Использование лапароскопического и лапароскопического робот-ассистированного доступов не снижает выживаемость, уменьшая сроки реконвалесценции и функционального выздоровления. РПЭ рекомендована в качестве возможной опции больным группы очень низкого риска с ОПЖ  $\geq 20$  лет, групп низкого и промежуточного риска — с ОПЖ  $\geq 10$  лет, групп высокого и очень высокого риска при наличии симптомов или ОПЖ  $\geq 5$  лет.

Факторами риска прогрессирования после РПЭ являются наличие опухолевых клеток по краю хирургического разреза (R+), особенно, при их диффузном расположении или наличии 3 и более фокусов положительного хирургического края, прорастание опухоли через капсулу простаты (pT3a) и/или в семенные пузырьки (pT3b), наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (pN+).



Оперированным пациентам с одним и более факторами риска, включая категории рТ3а, рТ3б 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). Рекомендуется проведение исследования ПСМА-ПЭТ-КТ при росте ПСА, которое может выявить локальные, регионарные и отдаленные очаги и определить тактику лечения. Адьювантная 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 биохимический контроль и выживаемость без прогрессирования, а при ПСА  $> 0,7$  увеличивает общую выживаемость.

Методом выбора у пациентов с категорией рN + является адьювантная АДТ (1,5–3 года). Добавление ДЛТ к АДТ у таких пациентов ассоциировалось с увеличением общей выживаемости в крупном ретроспективном исследовании, однако проспективных исследований не существует. Альтернативой служит динамическое наблюдение с отсроченным лечением в случае повышения ПСА  $> 0,1$  нг/мл.

АДТ может рассматриваться как самостоятельный метод лечения больных групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ  $< 5$  лет. В этих случаях для проведения АДТ допустимо использование медикаментозной или хирургической кастрации или монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут.

Выжидательная тактика не предполагает назначения какого-либо лечения или активного обследования. Показанием к назначению лечения является появление симптомов РПЖ. Выжидательная тактика показана больным групп очень низкого, низкого и промежуточного риска с ОПЖ  $< 10$  лет и групп высокого и очень высокого риска, не имеющих симптомов РПЖ, с ОПЖ  $< 5$  лет.

## 3.2. Лечение пациентов с персистирующим значением ПСА или ПСА-рецидивом после радикальных методов лечения

У 30% больных, подвергнутых РПЭ или ЛТ по радикальной программе, сохраняется определяемый ПСА или появляется биохимический рецидив заболевания, в большинстве случаев — в течение первых 2 лет после завершения лечения. Источником ПСА-рецидива могут служить продолженный рост первичной опухоли или локальный рецидив, метастазы, а также нормальная ткань простаты, поддерживающая не изменяющийся во времени уровень маркера в сыворотке крови.

Для выявления источника ПСА-рецидива после РПЭ показана ПСМА-ПЭТ-КТ. При недоступности ПСМА-ПЭТ-КТ и ПСА  $> 1$  нг/мл может быть выполнена  $^{11}\text{C}$  холин-ПЭТ-КТ при условии, что результаты могут повлиять на лечебную тактику. Пациентам с биохимическим рецидивом после ДЛТ, потенциально подходящим для локального лечения, показана мпМРТ таза и биопсия области, подозрительной в отношении рецидива, или ПЭТ-КТ с ПСМА или  $^{11}\text{C}$ -холином.

Факторами риска метастазирования и смерти от рака простаты у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ являются время удвоения ПСА (ВУПСА)  $< 12$  мес.

и Grade 4–5; для больных после ДЛТ факторами риска являются время до ПСА-рецидива < 18 мес. и Grade 4–5.

Больные с ПСА-рецидивом группы низкого риска после РПЭ (ВУПСА > 12 мес. и Grade < 4) могут являться кандидатами для динамического наблюдения. Пациентам группы высокого риска (ВУПСА < 12 мес. или Grade 4–5) показана спасительная ДЛТ в СОД не менее 66 Гр (6 мес.). Негативные результаты ПЭТ-КТ и уровень ПСА < 0,2 нг/мл (в случае повышения ПСА > 0,1 нг/мл при рТ3а, рТ3б и/или R +) не должны приводить к отсрочке спасительной ДЛТ.

Пациенты с ПСА-рецидивом группы низкого риска после ДЛТ (время до ПСА-рецидива > 18 мес. и Grade < 4) являются кандидатами для динамического наблюдения. Пациентам группы высокого риска (время до ПСА-рецидива ≤ 18 мес. или Grade 4–5) с верифицированным местным рецидивом возможно проведение спасительного лечения (РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, абляция высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой волной (HIFU), брахитерапия или SBRT в специализированных центрах).

Пациентам с биохимическим рецидивом группы высокого риска, не являющимся кандидатами для спасительного локального лечения, показана АДТ агонистами или антагонистом ГРГ, в том числе в интермиттирующем режиме; хирургическая кастрация — менее желательная альтернатива медикаментозной АДТ.

Больные с метастазами, развившимися в процессе наблюдения, получают лечение в соответствии со стандартами, разработанными для метастатического РПЖ.

### 3.3. Лечение метастатического РПЖ

Дозовые режимы препаратов, применяемых для лекарственного лечения РПЖ, приведены в табл. 8.

**Таблица 8.** Препараты и дозовые режимы для лечения РПЖ.

Фармакологическая группа	Препарат, режим дозирования, путь введения
Агонисты ГРГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня п/к в переднюю брюшную стенку</li> <li>Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м</li> <li>Лейпрорелин микросферический 3,75 мг 1 раз в 28 дней п/к в переднюю брюшную стенку или в/м</li> <li>Лейпрорелин атригель 7,5 мг 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 3 мес. или 45 мг 1 раз в 6 мес. п/к в переднюю брюшную стенку</li> <li>Трипторелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес. в/м</li> </ul>
Антагонисты ГРГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дегареликс в стартовой дозе 240 мг в виде двух инъекций по 120 мг, далее — по 80 мг, инъекции 1 раз в месяц, п/к в переднюю брюшную стенку</li> </ul>
Антиандрогены (АА) Нестероидные, 1 поколение Нестероидные, 2 поколение	<ul style="list-style-type: none"> <li>Флутамид 250 мг 3 раза/сут. каждые 8 часов</li> <li>Бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с АДТ для предотвращения феномена «вспышки»</li> <li>Энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки<sup>1</sup></li> <li>Апалутамид 240 мг 1 раз в сутки<sup>1</sup></li> <li>Даролутамид 600 мг × 2 раза в сутки<sup>1</sup></li> </ul>

Фармакологическая группа	Препарат, режим дозирования, путь введения
Ингибиторы стероидогенеза	• Абиратерона ацетат 1000 мг внутрь 1 раз сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг внутрь 1 раз в сутки <sup>1</sup>
Химиопрепараты	• Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в комбинации с преднизолоном внутрь 10 мг в сутки <sup>1</sup> • Доцетаксел 35 мг/м <sup>2</sup> 1 и 8 дни в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки <sup>1</sup> • Кабазитаксел 20–25 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки <sup>1</sup>
Радиофармпрепараты для системного применения	• Радия хлорид [ <sup>223</sup> Ra] 55 кБк/кг в/в 1 раз в 4 недели, 6 инъекций <sup>1</sup> • <sup>177</sup> Lu-ПСМА от 4,4 до 8,4 ГБк с интервалом 6–12 недель <sup>1</sup>
PARP-ингибиторы	• Олапариб 300 мг внутрь 2 раза в сутки <sup>1</sup>

ГРГ — гонадотропный рилизинг-гормон; PARP — поли (аденозинфосфат-рибоза)-полимераза.

<sup>1</sup> На фоне продолжающейся АДТ агонистами/антагонистами ГРГ.

### 3.3.1. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) могут быть разделены на 2 группы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- низкая распространенность процесса (незначительный объем поражения): отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);
- высокая распространенность процесса (значительный объем поражения): наличие висцеральных метастазов и/или множественные (> 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз — вне костей таза или позвоночника.

#### 3.3.1.1. Локальное лечение первичной опухоли при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью опухолевого процесса (не более 3-х метастазов в костях при отсутствии висцеральных метастазов), которым планируется проведение только АДТ в монорежиме (без препарата комбинации), рекомендуется ДЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 недель, СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 недель или СОД 74 Гр за 37 фракций в течение 7 недель) (табл. 7). При использовании комбинации АДТ + АА нового поколения роль ЛТ первичной опухоли остается малоизученной.

#### 3.3.1.2. Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

ДЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3-х очагов) с использованием методики аблационной ЛТ (SABR) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые хотят избежать АДТ.

### 3.3.1.3. Системное лечение метастатического гормоно-чувствительного рака предстательной железы

Всем пациентам с мГЧРПЖ показано проведение комбинированной терапии, основанной на АДТ (хирургическая кастрация или агонисты или антагонист ГРГ) в сочетании с антиандрогенами второго поколения (апалутамид, энзалутамид) или ингибитором стероидогенеза (абиратерона ацетат с преднизолоном) или доцетакселом. АДТ в самостоятельном виде (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена больным с противопоказаниями к комбинированному лечению (табл. 9).

**Таблица 9.** Лекарственное лечение гормоночувствительного РПЖ.

Гормоно-чувствительный РПЖ	Критерий выбора терапии	После локального лечения первичной опухоли	Режим выбора	Допустимый режим
Неметастатический	Отказ от радикального лечения	Нет	АДТ	–
Метастатический	Малый объем	Нет или да	АДТ+   апалутамид или энзалутамид	АДТ
	Большой объем	Да	АДТ+   доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид	АДТ
	Большой объем	Нет	АДТ+   доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид или доцетаксел + даролутамид доцетаксел + абиратерон	АДТ

#### 3.3.1.3.1. АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ, РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ мГЧРПЖ

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Недостатками метода являются хирургические осложнения и необратимый характер гормональных изменений в мужском организме.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью агонистов или антагониста ГРГ. Из группы аналогов ГРГ используются гозерелин, трипторелин, лейпрорелин или бусерелин. Пациентам, которым планируется проведение комбинированного лечения без включения антиандрогенов второго поколения, для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) одновременно с назначением агонистов ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами первого поколения (предпочти-

тельнее бикалутамидом 50 мг/сут.) в течение первых 2 недель. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ, при этом введение в схему лечения антиандрогенов первого поколения для предотвращения феномена «вспышки» не требуется. При мГЧРПЖ не рекомендовано применять монотерапию антиандрогенами в качестве альтернативы терапии агонистами/антагонистами ГРГ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами первого поколения уступает кастрационной терапии по показателю общей выживаемости; эффективность монотерапии антиандрогенами второго поколения не изучена и так же не должна применяться в клинической практике.

АДТ должна назначаться незамедлительно после диагностирования мГЧРПЖ. Отсроченное назначение АДТ ассоциировано со снижением общей выживаемости по сравнению с немедленной терапией метастатического РПЖ и не рекомендовано к рутинному использованию в широкой клинической практике.

### 3.3.1.3.2. КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ, ОСНОВАННЫЕ НА СОЧЕТАНИИ КАСТРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ мГЧРПЖ

1. Комбинированная химиогормонотерапия рекомендована больным с высокой распространенностью опухолевого процесса при отсутствии противопоказаний к цитотоксическому лечению: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. каждый 21 день (до 6 курсов, без преднизолона) в комбинации с АДТ (агонисты/антагонисты ГРГ) до прогрессирования. Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8%. Требуется тщательный мониторинг и целесообразна профилактика данного и других видов токсичности. После завершения терапии доцетакселом продолжение АДТ в сочетании с энзалутамидом (160 мг/сут.) или апалутамидом (240 мг/сут.) до прогрессирования болезни способствует увеличению выживаемости без рентгенологического прогрессирования, но не влияет существенно на показатели общей выживаемости. Применение поддерживающей терапии антиандрогенами второго поколения (энзалутамид, апалутамид) после завершения ХТ может быть рассмотрено у больных с синхронно выявленными метастазами и большим объемом поражения.
2. Комбинированная ГТ абиратероном 1000 мг/сут. (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут.) в сочетании с АДТ непрерывно длительно, до прогрессии заболевания, может быть рекомендована больным мГЧРПЖ с высокой распространенностью процесса или больным группы высокого риска (наличие не менее 2 из 3 нижеследующих критериев: сумма Глисона  $\geq 8$ , метастазы в костях в количестве  $\geq 3$ , висцеральные очаги) при отсутствии противопоказаний к назначению абиратерона. Терапия абиратероном ассоциирована с риском развития гиперминералокортицизма (повышение артериального давления, задержка жидкости и гипокалиемия), что требует его использования в комбинации с преднизолоном, селекции кандидатов для лечения в соответствии с коморбидным фоном, а также мониторинга и своевременной коррекции нежелательных явлений.
3. Кастрационная терапия в сочетании с антиандрогенами второго поколения апалутамидом (240 мг/сут.) или энзалутамидом (160 мг/сут.) непрерывно длительно, до прогрессии заболевания, показана больным мГЧРПЖ независимо от степени

распространенности опухолевого процесса. У пациентов, не получавших ранее терапию доцетакселом по поводу мГЧРПЖ (в комбинации с АДТ), данные подходы обеспечивают существенное увеличение не только времени до рентгенологического прогрессирования, но и общей выживаемости.

Специфическим нежелательным явлением для антиандрогенов второго поколения является развитие судорог, падений и патологических переломов (< 1%, в большинстве случаев — 1–2 степени тяжести). Характерным для терапии апалутамидом нежелательным явлением является кожная сыпь.

4. Добавление абиратерона к химиогормонотерапии (АДТ + доцетаксел) у пациентов с первично диагностированным мГЧРПЖ обеспечивает статистически значимый выигрыш в общей выживаемости преимущественно при большой метастатической нагрузке и увеличение выживаемости без прогрессирования вне зависимости от метастатической нагрузки.

Добавление ингибитора андрогенного сигнала (даролутамид 1200 мг/сут.) к химиогормонотерапии (АДТ + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, 6 инфузий) обеспечивает значимое преимущество в общей выживаемости по сравнению с химиогормонотерапией у пациентов с первично диагностированным мГЧРПЖ, а также у пациентов с высокой распространенностью процесса. Данная комбинация также способствует увеличению времени до развития кастрационной резистентности вне зависимости от распространенности процесса.

Тройные комбинации могут быть рекомендованы пациентам с первичным мГЧРПЖ с высокой опухолевой нагрузкой при отсутствии противопоказаний к терапии доцетакселом. Окончательная роль доцетаксела в тройных комбинациях продолжает оставаться малоизученной.

Кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами первого поколения (флутамид, бикалутамид, ципротерона ацетат) не рекомендована к использованию при мГЧРПЖ, так как не приводит к клинически значимому увеличению общей выживаемости по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме.

### 3.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Длительная АДТ приводит к развитию кастрационно-резистентной фазы заболевания. Критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) являются наличие кастрационного уровня тестостерона (менее 20 нг/дл) в сочетании с биохимической прогрессией (повышение ПСА на 50% от минимального значения, подтвержденное тремя измерениями, выполненными с разницей во времени не менее 7 дней, при исходном уровне ПСА > 2 нг/мл) или радиологической прогрессией (появление 2-х и более новых очагов повышенного накопления РФП на сканограммах или прогрессирование по критериям RECIST).

Основными принципами лечения КРРПЖ являются следующие:

- всем больным КРРПЖ показано продолжение АДТ, что позволяет увеличить общую выживаемость;

- для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие общую выживаемость и улучшающие качество жизни;
- все больные КРРПЖ с метастазами в костях должны получать остеомодифицирующие препараты.

### 3.3.2.1. Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы

#### 3.3.2.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Неметастатический КРРПЖ развивается у пациентов, получавших АДТ при РПЖ cT1–4N0M0, и у больных, которым АДТ назначалась по поводу местного рецидива опухоли после радикального лечения.

Наибольший риск развития метастазов и смерти от КРРПЖ имеют больные с ВУПСА  $\leq 10$  мес. Данной категории пациентов показано назначение нестероидного андрогенов второго поколения энзалутамида (160 мг/сут.) или апалутамида (240 мг/сут.) или даролутамида (600 мг  $\times$  2 раза в сутки) до прогрессирования в комбинации с продолжающейся АДТ (длительно). Этот лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому увеличению времени до появления отдаленных метастазов, времени до появления симптомов болезни и увеличению медианы общей продолжительности жизни.

Пациентам с ВУПСА  $> 10$  мес. рекомендовано продолжение АДТ (табл. 10).

**Таблица 10.** Лекарственное лечение неметастатического КРРПЖ.

Критерий выбора терапии	Режим выбора
ВУПСА $\leq 10$ мес.	АДТ+   апалутамид или   даролутамид или   энзалутамид
ВУПСА $> 10$ мес.	Продолжение АДТ

*ВУПСА — время удвоения простатического специфического антигена.*

#### 3.3.2.1.2. ПЕРВИЧНЫЙ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичный метастатический КРРПЖ служит показанием к назначению ХТ доцетакселом (в комбинации с преднизолоном) или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерона ацетат + преднизолон или энзалутамид) или системной радионуклидной терапии радия хлоридом [ $^{223}\text{Ra}$ ] (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ. Все перечисленные препараты увеличивали общую выживаемость в регистрационных рандомизированных исследованиях. При наличии патогенных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК рекомендовано назначение PARP-ингибитора олапариба в сочетании с ингибитором андрогенного сигнала абиратероном ацетатом и преднизолоном на фоне продолжающейся АДТ.

Доцетаксел может использоваться у пациентов с первичным КРРПЖ независимо от длительности предшествующей АДТ и локализации метастазов при отсутствии противопоказаний к ХТ. Проведение предшествующей химиогормонотерапии по поводу ГЧРПЖ не является противопоказанием к повторному назначению доцетаксела при развитии кастрационной резистентности при отсутствии прогрессирования в течение 12 мес. после завершения терапии доцетакселом. Доцетаксел назначается в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся АДТ; интервал между введениями — 21 день, длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности. Для пожилых пациентов с высоким риском развития осложнений возможно использование доцетаксела в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й и 8-й дни в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся АДТ; интервал между введениями — 21 день. Характерными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциированными с ХТ доцетакселом, являются симптомы гематологической, кардиальной, гастро-интестинальной токсичности, полинейропатия.

Абиратерона ацетат назначается в дозе 1000 мг/сут. внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Специфичными для абиратерона НЯ являются артериальная гипертензия, задержка жидкости и гипокалиемия.

Энзалутамид назначается в дозе 160 мг/сут. и не требует назначения преднизолона. У < 1% больных на фоне терапии энзалутамидом развиваются судороги.

Ингибиторам андрогенного сигнального пути — абиратерону и энзалутамиду — следует отдавать предпочтение у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами КРРПЖ, имевших длительный ответ на предшествующую АДТ (> 12 мес.).

В случае развития КРРПЖ у больных, получающих комбинацию АДТ + энзалутамид или АДТ + абиратерон по поводу мГЧРПЖ, замена одного ингибитора андрогенного сигнала на другой нецелесообразна.

Другие гормональные манипуляции, такие как добавление или увеличение дозы, замена антиандрогенов первого поколения, отмена антиандрогенов, назначение кортикостероидов, кетоконазола, эстрогенов и октреотида не увеличивают общую выживаемость и не должны применяться у больных КРРПЖ в качестве самостоятельного варианта противоопухолевой терапии.

### **3.3.2.2. Прогрессирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы**

#### **3.3.2.2.1. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ**

Кабазитаксел, энзалутамид, абиратерона ацетат, радия хлорид [<sup>223</sup>Ra], или <sup>177</sup>Lu-ПСМА радиолигандная ПСМА-терапия являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали увеличение общей выживаемости в рандомизированных исследованиях при доцетаксел-резистентных опухолях.



Кабазитаксел назначается в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> или 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Предклинические и клинические данные демонстрируют, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрестная резистентность. ХТ кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> ассоциирована с высоким риском развития нейтропении 3–4 ст. (42% случаев) и диареи 1–4 ст. (до 32% случаев). Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в сравнении с дозой 25 мг/м<sup>2</sup> не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения и снижает риск развития осложнений 3–4 ст. в 2–3 раза. Профилактическое назначение Г-КСФ существенно снижает риск развития нейтропении на фоне лечения. Эффективность кабазитаксела не зависит от длительности или эффективности предшествующей АДТ на этапе лечения гормонально-чувствительной болезни.

Дозовые режимы абиратерона и энзалутамида при доцетаксел-резистентном КРРПЖ аналогичны описанным выше. Эффективность ингибиторов андрогенного сигнала выше у пациентов с длительностью предшествующей АДТ > 12 мес.

### 3.3.2.2.2. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ИНГИБИТОРОВ АНДРОГЕННОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (пациентам, ранее получавшим доцетаксел), радия хлорида [<sup>223</sup>Ra], радиолигандной ПСМА-терапии или олапариба.

Данные, основанные на результатах ретроспективного и проспективного анализа клинических исследований, свидетельствуют о наличии возможной перекрестной резистентности абиратерона и энзалутамида при их последовательном назначении. При прогрессировании процесса в течение 12 мес. после начала терапии абиратероном или энзалутамидом по поводу КРРПЖ терапия кабазитакселом более эффективна, чем смена гормонального агента.

### 3.3.2.2.3. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

Большим КРРПЖ с метастазами в костях с наличием симптомов при отсутствии висцеральных метастазов и при отсутствии клинически значимого поражения лимфатических узлов возможно проведение терапии РФП радием хлоридом [<sup>223</sup>Ra] — 6 инъекций (в дозе 55 кБк/кг) 1 раз в 4 нед. Показанием для начала терапии радием хлоридом [<sup>223</sup>Ra] служит наличие 3-х и более метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99m или при ПЭТ с NaF<sup>18</sup>. Данная терапия статистически значимо увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.) и общую выживаемость при низкой миелотоксичности терапии, а также уменьшает интенсивность болевого синдрома.

Применение радия хлорида [<sup>223</sup>Ra] не приводит к увеличению риска гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях терапии.

Радиолигандная ПСМА-направленная терапия (<sup>177</sup>Lu ПСМА) также может быть рекомендована при изолированном поражении костей в случае активной ПСМА-экспрессии.

### 3.3.2.3. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных и соматических мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (HRR) или микросателлитной нестабильности

Вероятность выявления герминальных или соматических мутаций в одном из генов гомологичной рекомбинации при КРРПЖ может достигать 25–30%. Наиболее часто встречаемыми мутациями являются мутации в генах: *BRCA2* (до 5,3% всех случаев мКРРПЖ), *CHEK2* (1.9%), *ATM* (1.6%), *BRCA1* (1%). Частота выявления нарушений в других HRR генах (*BRIP1*, *CDK1*, *CHEK1*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) не превышает 1%.

У пациентов с первичным метастатическим КРРПЖ комбинация олапариб (300 мг × 2 раза в сутки) + абиратерона ацетат (1000 мг в сутки) с преднизолоном (10 мг в сутки) увеличивает общую выживаемость у больных с наличием HRR нарушений. У больных с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA* выигрыш в общей выживаемости является наиболее значимым.

Данная комбинация рекомендуется к клиническому использованию при первичном мКРРПЖ с наличием патогенных мутаций HRR у пациентов, ранее не получавших ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения. Но роль данной комбинации при отдельных HRR *non-BRCA* нарушениях остается малоизученной.

У пациентов с метастатическим КРРПЖ с наличием *BRCA1/2* мутации при прогрессировании заболевания на фоне или после использования антиандрогенов второго поколения, не получавших ранее *PARP* ингибиторы, олапариб (в дозе 300 мг × 2 раза в день) значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни и общую выживаемость у пациентов в сравнении с назначением другого гормонального агента нового поколения и рекомендуется к клиническому использованию.

Вероятность обнаружения высокой MSI (MSI-H) у пациентов РПЖ не превышает 3%. При выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне или после ХТ доцетакселом (и/или кабазитакселом) и антиандрогенами нового поколения показано применение пембролизумаба 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности при отсутствии противопоказаний к его назначению.

### 3.3.2.4. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы с высокой экспрессией простатспецифического мембранного антигена (ПСМА) на мембранах опухолевых клеток

Принцип действия ПСМА диагностики и терапии основан на использовании меченых лигандов, тропных к ПСМА на мембране опухолевых клеток. ПСМА-направленная терапия или радиолигандная терапия (РЛТ) рекомендована пациентам с КРРПЖ с прогрессированием процесса на фоне или после ранее проведенной терапии с включением антиандрогенов нового поколения и доцетаксела. РЛТ проводится пациентам с наличием накопления диагностического РФП с ПСМА лигандами (РФПЛ) во всех клинически значимых опухолевых очагах, визуализируемых при ПЭТ-КТ с <sup>68</sup>Ga-ПСМА или <sup>18</sup>F-ПСМА. Наибольшую пользу от РЛТ получают пациенты с уровнем накопления РФП SUVmean > 10.

Эффективность и безопасность  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА доказана в диапазоне терапевтических активностей от 4,4 до 10 ГБк. Препарат вводится 4 раза с интервалом между курсами 6 нед. При прогрессировании заболевания на фоне РЛТ и/или при отсутствии накопления/низком накоплении ПСМА по данным ПЭТ-КТ или ОФЭКТ-КТ продолжение РЛТ не целесообразно.

### 3.3.2.5. РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой

Первичный нейроэндокринный (мелкоклеточный) РПЖ встречается казуистически редко. Как правило, нейроэндокринная дифференцировка опухоли является проявлением кастрационной резистентности и должна быть верифицирована до назначения терапии. Выделяют следующие клинические и лабораторные признаки, косвенно указывающие на нейроэндокринную дифференцировку: литический характер поражения костей, низкий уровень ПСА при большом объеме метастатического поражения, высокий уровень ЛДГ, наличие только висцеральных метастазов. Рекомендованными режимами являются комбинации эпопозида и цисплатина, карбоплатина и эпопозида, доцетаксела и карбоплатина.

Алгоритм выбора лекарственной терапии при мКРРПЖ представлен в табл. 11.

**Таблица 11.** Лекарственное лечение метастатического КРРПЖ.

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора	Допустимый режим
АДТ	АДТ эффективна $\leq 12$ мес.	АДТ + доцетаксел	АДТ + абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна $> 12$ мес.	АДТ + абиратерон энзалутамид	АДТ + доцетаксел
	Только метастазы в костях	АДТ + доцетаксел или абиратерон или энзалутамид	АДТ + радия хлорида [ $^{223}\text{Ra}$ ]
	При патогенных мутациях HRR	АДТ + олапариб + абиратерон	АДТ + доцетаксел или абиратерон или энзалутамид
АДТ + доцетаксел	АДТ эффективна $\leq 12$ мес.	АДТ + кабазитаксел	АДТ + абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна $> 12$ мес.	АДТ + абиратерон или энзалутамид	АДТ + кабазитаксел
	Только метастазы в костях	АДТ + радия хлорида [ $^{223}\text{Ra}$ ] АДТ + кабазитаксел или абиратерон или энзалутамид	

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора	Допустимый режим
АДТ + ингибиторы андрогенного сигнала	Все	АДТ + доцетаксел	АДТ + энзалутамид <sup>1</sup> или абиратерон <sup>1</sup> или кабазитаксел
	Только метастазы в костях	АДТ + доцетаксел или энзалутамид <sup>1</sup> или абиратерон <sup>1</sup> или кабазитаксел	АДТ + радия хлорида [ <sup>223</sup> Ra]
	При мутациях BRCA1/2	АДТ + олапариб	АДТ + доцетаксел или энзалутамид <sup>1</sup> или абиратерон <sup>1</sup> или кабазитаксел
АДТ + доцетаксел и АДТ + ингибиторы андрогенного сигнала	Все	АДТ + кабазитаксел	АДТ + доцетаксел или энзалутамид <sup>1</sup> или абиратерон <sup>1</sup>
	Только метастазы в костях	АДТ + радия хлорида [ <sup>223</sup> Ra]	
	При мутациях в генах BRCA1/2	АДТ + олапариб	
	При MSI-H	АДТ + пембролизумаб	
	При нейро-эндокринной дифференцировке	Этопозид или доцетаксел + цисплатин или карбоплатин ± АДТ	–

АДТ — андроген-депривационная терапия; HRR — гены гомологичной рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты; MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность.

<sup>1</sup> Абиратерон после энзалутамида или энзалутамид после абиратерона; допустима реиндукция ранее эффективного ингибитора андрогенного сигнала, не применявшегося в течение последних 12 мес. у пациентов, получивших ранее и абиратерон, и энзалутамид.

### 3.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Назначение остеомодифицирующих препаратов (ОМА) — бисфосфонатов и деносумаба — способствует репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома и показано больным с метастазами КРРПЖ в костях.

Добавление золедроновой кислоты с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в костях способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, потребность в ЛТ, компрессия спинного мозга), но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость.

Деносумаб представляет собой человеческое МКА, ингибирующее RANK-лиганд — регулятор активности остеокластов. Деносумаб применяется в дозе 120 мг/п/к 1 раз в 4 нед.

### 3.3.4. Паллиативная терапия симптомных костных метастазов

Паллиативная ЛТ в режиме одной фракции (8 Гр за одну фракцию) также является высокоэффективным методом купирования боли в локализованном участке метастатического поражения и уменьшения риска патологических переломов в облучаемом объеме.

Применение РФП, основанных на бета-эмиттерах (Самарий,  $^{153}\text{Sm}$ ; оксабифор Стронция хлорид  $^{89}\text{Sr}$ ) может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома, вызванного метастазами в костях, с целью улучшения качества жизни пациентов, исчерпавших возможности системной противоопухолевой терапии, увеличивающей общую выживаемость. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных в рандомизированных исследованиях не изучалось. Их применение может увеличивать риски развития гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях.