

# РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

## 2020



Адаптований реферативний переклад NCCN Guidelines<sup>®</sup>, Version 2. 2019 – May 31. 2019. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)  
Адаптований реферативний переклад NCCN Guidelines<sup>®</sup>, Version 4. 2019 – August 19. 2019. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Згідно з наказом МОЗ України від 29.12.2016 р. №1422, рекомендації NCCN входять до переліку джерел клінічних настанов, дозволених для застосування в Україні

## Від редакції

### Шановні колеги!

Видавничий дім «Здоров'я України» радий представити вам адаптований реферативний переклад останніх версій клініко-практичних рекомендацій зі скринінгу раку передміхурової залози (РПЗ) та ведення пацієнтів із РПЗ Національної онкологічної мережі США (NCCN; версії 2.2019 від 31 травня 2019 р. та 4.2019 від 29 серпня 2019 р.).

Рекомендації будуть корисними урологам, хірургам, медичним онкологам, патологам, радіотерапевтам та іншим спеціалістам, які займаються діагностикою та лікуванням РПЗ. Відповідно до наказу МОЗ України від 29 грудня 2017 р. № 1422, рекомендації NCCN входять до переліку клінічних настанов, якими можуть вільно користуватися українські лікарі.

Оновлені настанови NCCN містять удосконалені та нові рекомендації щодо скринінгу РПЗ, оцінювання сімейного анамнезу, тестування на зародкові й соматичні мутації, застосування блокаторів андрогенових рецепторів при метастатичному кастраційно-резистентному РПЗ, поради стосовно інтермітентної та безперервної андрогендеприваційної терапії, показання до лікування при первинній пухлині в чоловіків з уперше діагностованим РПЗ, рекомендації щодо використання нових молекулярних методів діагностики та імунотерапевтичних препаратів.

Сподіваємося, що ці настанови допоможуть вам у боротьбі з одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків, яким досі залишається РПЗ.



За статистичними даними, захворюваність на рак передміхурової залози у світі постійно зростає. Так, якщо у 2008 р. було зареєстровано 899 тис. нових випадків захворювання та 258 тис. смертей від цієї патології, то, за прогнозами експертів, до 2030 р. ці показники збільшаться до 1,7 млн та 499 тис. випадків відповідно. В Україні у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення в чоловіків РПЗ посідає 2-ге місце, у структурі смертності – 3-є.

З огляду на тенденцію до зростання захворюваності на РПЗ, надзвичайно важливою є рання діагностика цієї патології шляхом впровадження скринінгових програм для чоловіків із груп ризику. Однак слід звернути увагу на те, що, крім безумовних переваг, скринінг має також певні недоліки, як-от гіпердіагностика та ускладнення унаслідок зайвих біопсій.

Вибір основних підходів до лікування конкретного пацієнта з РПЗ залежить від групи ризику та очікуваної тривалості життя. Щодо хірургічного лікування, то якість життя пацієнта в подальшому не залежить від методу проведення радикальної операції (відкритим, лапароскопічним та робот-асистованим доступом), натомість навички та досвід хірурга відіграють визначальну роль.

Гормональна терапія (медикаментозна чи хірургічна кастрація) – це основний метод лікування РПЗ на пізній стадії. Золотим стандартом медикаментозної кастрації залишається використання аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону (наприклад, лейпрореліну).

Оптимальну методику лікування кастраційно-резистентного РПЗ необхідно підбирати індивідуально для кожного конкретного пацієнта, ураховуючи дані об'єктивного обстеження, ступінь вираженості злоякісного процесу, а також індивідуальну переносимість призначених препаратів.

*Голова ГО «Спілка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор  
Едуард Олександрович Стаховський*

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АДТ – андрогендеприваційна терапія  
БЕД – біологічно ефективна доза  
ГНРГ – гонадотропін-релізінг-гормон  
ДЕРА – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія  
ДЗЗ – дифузійно-зважене зображення  
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота  
ДПТ – дистанційна променева терапія  
ДТЛВ – дискція тазових лімфатичних вузлів  
ІГХ – імуногістохімія  
КРРПЗ – кастраційно-резистентний рак передміхурової залози  
КТ – комп'ютерна томографія  
ЛВ – лімфатичний вузол  
мКРРПЗ – метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози  
мпМРТ – мультипараметрична магнітно-резонансна томографія  
МРТ – магнітно-резонансна томографія  
МСН – мікросателітна нестабільність  
ОФЕКТ – однофотонна емісійна комп'ютерна томографія  
ПЕТ – позитронно-емісійна томографія  
ПЗ – передміхурова залоза  
ПЛР-РЧ – полімеразна ланцюгова реакція у режимі реального часу  
ПРД – пальцеве ректальне дослідження  
ПСА – простатичний специфічний антиген  
ПТ – променева терапія  
ПТВК – променева терапія з візуальним контролем  
РП – радикальна простатектомія  
РПЗ – рак передміхурової залози  
СНП – секвенування нового покоління  
СПТ – стереотаксична променева терапія

ТУРП – трансуретральна резекція простати  
ФДГ – фтордезоксиглюкоза  
ФПР – фактор проміжного ризику  
ХТ – хіміотерапія  
ЧППСА – час подвоєння ПСА

AJCC – Американський об'єднаний комітет із раку  
ASTRO – Американське товариство терапевтичної радіології й онкології  
AUA – Американська урологічна асоціація  
CAPRA – шкала оцінки ризику раку простати  
FISH – флуоресцентна гібридизація *in situ*  
HDR – високодозове опромінення  
IPSS – Міжнародна шкала симптомів простати  
MMR – коригуюча репарація ДНК  
MolDX – Служби молекулярної діагностики (США)  
NCCN – Національна онкологічна мережа США  
RTOG – Онкологічна група з радіотерапії

### Визначення категорій рекомендацій NCCN

Категорія 1: рекомендація ґрунтується на доказах високого рівня (наприклад, результатах рандомізованих контрольованих досліджень) і одностайній згоді експертів NCCN.  
Категорія 2A: рекомендація ґрунтується на доказах невисокого рівня й одностайній згоді експертів NCCN.  
Категорія 2B: рекомендація ґрунтується на доказах невисокого рівня і неодностайній згоді експертів NCCN (без значних розбіжностей).  
Категорія 3: рекомендація заснована на доказах будь-якого рівня, але прийнята зі значними розбіжностями думок експертів NCCN.

**Усі рекомендації мають категорію 2A, якщо не зазначено інше.**

*Ці рекомендації засновані на наукових даних і узгодженій думці авторів та відображають їхній погляд на прийняті сьогодні підходи до лікування. Передбачається, що будь-який лікар, звертаючись до цих рекомендацій, буде приймати незалежне рішення з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.*

*NCCN вважає, що будь-який онкологічний хворий отримає найкраще лікування в ході клінічного дослідження. Участь пацієнтів у клінічних дослідженнях слід всіляко заохочувати.*

**Ці клініко-практичні рекомендації були написані англійською мовою. Попри те що редакція доклала всіх зусиль для забезпечення відповідності перекладу, оригінальна та скорочена вихідна версії можуть різнитися. Крім того, рекомендації NCCN постійно оновлюються. Остання версія рекомендацій у повному обсязі та список літератури доступні на [www.nccn.org](http://www.nccn.org).**

## ЗМІСТ

Скринінг раку передміхурової залози	6
Первинна клінічна оцінка	9
Первинна стратифікація ризику та стадіювання при клінічно локалізованому захворюванні	10
Первинна стратифікація ризику та стадіювання при клінічно локалізованому захворюванні (примітки)	11
Група дуже низького ризику	12
Група низького ризику	13
Група проміжного сприятливого ризику	14
Група проміжного несприятливого ризику	15
Група високого або дуже високого ризику	16
Аналіз генетичних і молекулярних біомаркерів при раку передміхурової залози пізніх стадій	17
Група регіонарного ризику	18
Моніторинг при первинній радикальній терапії	19
Персистенція / рецидив ПСА після РП	20
Рецидив після ПТ	21
Системна терапія при кастраційно-наївному РПЗ	22
Системна терапія при M0 КРРПЗ	23
Системна терапія при M1 КРРПЗ	24
Системна терапія при M1 КРРПЗ: аденокарцинома без вісцеральних метастазів	25
Системна терапія при M1 КРРПЗ: аденокарцинома з вісцеральними метастазами	26
Класифікація AJCC (2017)	27
Прогностичні групи AJCC	28
Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя	29
Принципи візуалізації	30
Принципи активного нагляду й спостереження	33
Принципи променевої терапії	35
Принципи хірургічного лікування	39
Принципи андрогендеприваційної терапії	40
Принципи імунотерапії та хіміотерапії	45
Тканинні тести для стратифікації ризику та прогнозу РПЗ	47
Основні ПЕТ-трейсери, досліджені при РПЗ	48

## СКРИНІНГ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

### ПОЧАТКОВА ОЦІНКА

- Анамнез і фізикальний огляд, зокрема:
  - ▶ сімейний анамнез раку;
  - ▶ анамнез захворювань і скринінгу ПЗ (ПСА, ПРД, біопсія та ін.);
  - ▶ сімейний і персональний анамнез зародкових мутацій високого ризику<sup>б</sup>;
  - ▶ лікарські препарати<sup>а</sup>

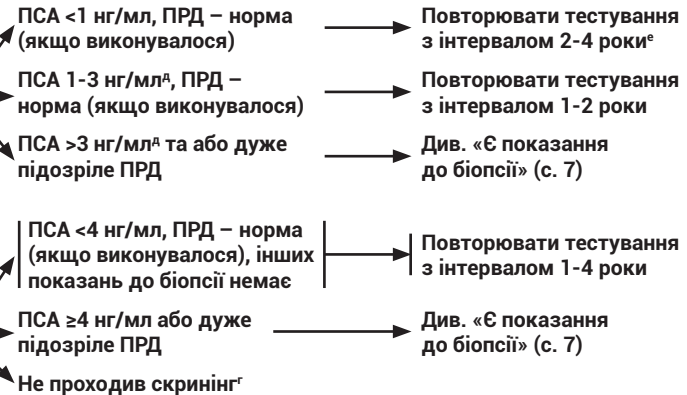
### ОЦІНКА РИЗИКУ

- Почати обговорення користі та ризиків скринінгу
  - ▶ Початковий рівень ПСА (обов'язково)<sup>в</sup>
  - ▶ ПРД (рекомендовано)<sup>в</sup>

Вік 45-75 років<sup>б</sup>

Вік >75 років,  
у деяких пацієнтів  
(категорія 2В)<sup>г</sup>

### ОЦІНКА ДЛЯ РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ



<sup>а</sup>Інгібітори 5α-редуктази (фінастерид, дутастерид) знижують рівень ПСА приблизно на 50%. У чоловіків, які приймають ці препарати, значення ПСА необхідно відповідним чином коригувати.

<sup>б</sup>У разі відомого або підозрілого щодо раку гена рекомендована онкогенетична консультація. Носії патогенних мутацій *BRCA1/2* мають підвищений ризик розвитку РПЗ до настання віку 65 років. У чоловіків із зародковими мутаціями *BRCA2* рак передміхурової залози розвивається у більш молодому віці й асоціюється з вищою смертністю. Отже, у чоловіків із мутаціями *BRCA1/2* обговорення користі та ризику скринінгу ПСА варто починати у віці 40 років, рекомендована періодичність скринінгу – щороку.

<sup>в</sup>Наявні докази свідчать про доцільність застосування сироваткового рівня ПСА для раннього виявлення РПЗ. Пальцеве ректальне дослідження не можна використовувати як єдиний метод скринінгу (тобто без визначення ПСА). Утім ПРД можна виконувати як початкове дослідження в усіх пацієнтів, оскільки можна виявити низькодиференційовані карциноми, при яких властивий нормальний рівень ПСА. За дуже підозрілих результатів ПРД рекомендована біопсія ПЗ (Halpern J.A., Shoag J.E., Mittal S. et al. Prognostic significance of digital

rectal examination and prostate specific antigen in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening arm. J Urol. 2017; 197: 363-368).

<sup>г</sup>Тестування після 75 років може проводитися лише у чоловіків із відмінним здоров'ям (зокрема якщо вони ніколи раніше не проходили скринінг ПСА) із метою виявлення невеликої кількості агресивних карцином, які можуть становити високий ризик у разі ідентифікації лише після розвитку симптомів. Широкий скринінг ПСА в цій віковій групі значно підвищить частоту гіпердіагностики і тому не рекомендується.

<sup>д</sup>Медіанні значення ПСА для чоловіків віком 40-49 років становлять 0,5-0,7 нг/мл, значення в межах 75-го перцентилю – 0,7-0,9 нг/мл. Чоловіки, в яких рівень ПСА є вищим за медіанний у їх віковій групі, мають підвищений ризик РПЗ і вищу вірогідність агресивного РПЗ. Що вищим є рівень ПСА над медіаною, то вищим є ризик.

<sup>е</sup>Чоловіки віком ≥60 років із ПСА <1,0 нг/мл та, особливо, віком >75 років із ПСА <3,0 нг/мл мають дуже низький ризик метастатичного РПЗ і смерті від РПЗ; таких чоловіків рекомендовано проконсультувати стосовно припинення скринінгу.

## Є ПОКАЗАННЯ ДО БІОПСІЇ<sup>а</sup>

- Повторити визначення ПСА
- Виконати ПРД (якщо не проводилося під час початкової оцінки)
- Виконати обстеження для діагностики доброякісного захворювання

Необов'язково:  
• Біомаркери, які покращують специфічність скринінгу<sup>б</sup>  
• мпМРТ<sup>в, е</sup>

## ВЕДЕННЯ

Біопсія під контролем трансректального або трансперитонеального УЗД із МРТ-таргетуванням (ф'южн-біопсія)<sup>г</sup>

або

Біопсія під контролем трансректального УЗД<sup>г</sup>

або

ПСА/ПРД через 6-12 міс<sup>б, д</sup>

Див. «Ведення після отримання результатів біопсії» (с. 8)

<sup>а</sup>Рівень ПСА корелює з ризиком РПЗ. У дослідженні PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) було продемонстровано, що 15% чоловіків із рівнем ПСА  $\leq 4$  нг/мл і нормальними результатами ПРД мали РПЗ, діагностований за допомогою біопсії, яка виконувалася в кінці дослідження. Приблизно в 30-35% чоловіків із сироватковим рівнем ПСА 4-10 нг/мл буде діагностований рак. Загальний ПСА  $>10$  нг/мл асоціюється з понад 67% вірогідністю РПЗ.

<sup>б</sup>Біомаркери, які покращують специфічність виявлення раннього РПЗ, поки не є обов'язковими як скринінгові тести 1-ї лінії в поєднанні з дослідженням ПСА. Утім визначення цих біомаркерів може бути корисним у випадках, коли рівень ПСА є показанням до біопсії, але пацієнт та/або лікар хочуть точніше оцінити вірогідність низькодиференційованого раку. Вільний ПСА  $<10\%$ , PHI  $>35$ , EPI  $>15,6$  та тест 4Kscore (дозволяє оцінити вірогідність низькодиференційованого РПЗ) є потенційно інформативними в пацієнтів, яким ніколи не виконували біопсію або після негативного результату біопсії; оцінка ПСА3  $>35$  є потенційно інформативною після негативного результату біопсії. Предиктивна цінність вищенаведених сироваткових біомаркерів не корелює з такою МРТ; отже, невідомо, як ці тести слід поєднувати.

<sup>г</sup>Останні дані свідчать, що в чоловіків, яким виконують первинну біопсію, ф'южн-біопсія (біопсія з одночасним МРТ- та УЗД-контролем) може істотно покращувати виявлення клінічно значимих, низькодиференційованих (гістологічна група  $\geq 3$ ) карцином, водночас зменшуючи виявлення новоутворень із нижчим ризиком (гістологічної групи 1 та малооб'ємних вогнищ гістологічної групи 2; Siddiqui M., Rais-Bahrami S., Turkbey B. et al. Comparison of MRI/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015; 313: 390-397; Ahmed H., El-Shater Bosaily A., Brown L. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017; 389: 815-822; Kasivisvanathan V., Rannikko A., Borghi M. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med. 2018; 378: 1767-1777).

<sup>д</sup>Пацієнтам із позитивним результатом ПРД рекомендована біопсія або додаткові тестування.

<sup>е</sup>Пацієнтам із персистуючим і значним підвищенням ПСА рекомендована біопсія.

<sup>ж</sup>Негативний результат МРТ не виключає вірогідності раку. У чоловіків із негативними результатами мпМРТ оцінка додаткових біомаркерів та/або щільності ПСА може допомогти визначитися з біопсією.

## ВЕДЕННЯ ПІСЛЯ ОТРИМАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОПСІЇ



<sup>а</sup>Біомаркери, які покращують специфічність виявлення раннього РПЗ, поки не є обов'язковими як скринінгові тести 1-ї лінії в поєднанні з ПСА. Утім визначення цих біомаркерів може бути корисним у випадках, коли рівень ПСА є показанням до біопсії, але пацієнт та/або лікар хочуть точніше оцінити вірогідність низькодиференційованого раку. Вільний ПСА <10%, PHI >35, EPI >15,6 та тест 4Kscore (дозволяє оцінити вірогідність низькодиференційованого РПЗ) є потенційно інформативними в пацієнтів, яким ніколи не виконували біопсію або після негативного результату біопсії; оцінка PCA3 >35 є потенційно інформативною після негативного результату біопсії. Предиктивна цінність вищенаведених сироваткових біомаркерів не корелює з такою МРТ; отже, невідомо, як ці тести слід поєднувати.

<sup>б</sup>Добре відомо, що негативний результат біопсії ПЗ не виключає діагноз РПЗ на підставі подальшої біопсії. Пацієнтів із негативними результатами біопсії необхідно спостерігати з періодичним визначенням ПСА та проведенням ПРД. Тести, які покращують специфічність біопсії (вільний ПСА у %, 4Kscore, PHI, PCA3, ConfirMDx), рекомендовані в пацієнтів із високим ризиком раку попри негативний результат біопсії.

<sup>в</sup>Чоловіки віком  $\geq 60$  років із ПСА <1,0 нг/мл та, особливо, чоловіки віком >75 років із ПСА <3,0 нг/мл мають дуже низький ризик метастатичного РПЗ і смерті від РПЗ; у таких чоловіків скринінг може бути припинений.

<sup>г</sup>Останні дані свідчать, що мультипараметрична МРТ та/або застосування вдосконалених технік біопсії ПЗ (ф'южн-біопсія з МРТ- та УЗД-контролем, сатураційна біопсія) допомагають ідентифікувати вогнища раку, пропущені під час попередніх біопсій; застосування цих методів слід розглядати в обраних випадках після принаймні 1 негативного результату біопсії. Мультипараметрична МРТ із таргетуванням може підвищити виявлення захворювання більш високого ризику та зменшити виявлення захворювання більш низького ризику.

## ПЕРВИННА КЛІНІЧНА ОЦІНКА



<sup>а</sup>Сімейний анамнез щодо відомих зародкових варіантів і генетичне тестування мають включати гени *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2* (для синдрому Лінча), гени гомологічної рекомбінації *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* та *CHEK2*. Також доцільно оцінити схильність до розвитку раку за допомогою секвенування нового покоління (панель, яка включає *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2*). Залежно від клінічної ситуації може бути доцільним тестування додаткових генів. Приміром, *HOXB13* – ген ризику розвитку РПЗ, який не має чіткої терапевтичної цінності на пізніх стадіях захворювання, але може бути корисним при сімейному консультуванні.

<sup>б</sup>Критерії сімейного анамнезу на користь генетичного консультування:

- ▶ обтяжений щодо РПЗ сімейний анамнез: брат, батько або декілька членів родини, які мали діагнований РПЗ (крім клінічно локалізованого РПЗ 1 групи) у віці до 60 років або померли від РПЗ;
- ▶  $\geq 3$  злоякісних захворювань у родичів з одного боку родини, особливо діагнованих у віці  $\leq 50$  років: рак жовчних проток, грудної залози, ендометрію, яєчника, шлунка, підшлункової, передміхурової залози (крім клінічно локалізованого РПЗ 1 гістологічної групи), тонкої кишки, уротеліальний, колоректальний рак, меланома.

<sup>в</sup>За необтяженого сімейного анамнезу або за відсутності клінічних ознак (як-от РПЗ високого або дуже високого ризику, внутрішньопротокової гістології) генетичне тестування має низьку цінність. Пацієнти мають повідомляти лікаря про появу нової інформації щодо сімейного анамнезу.



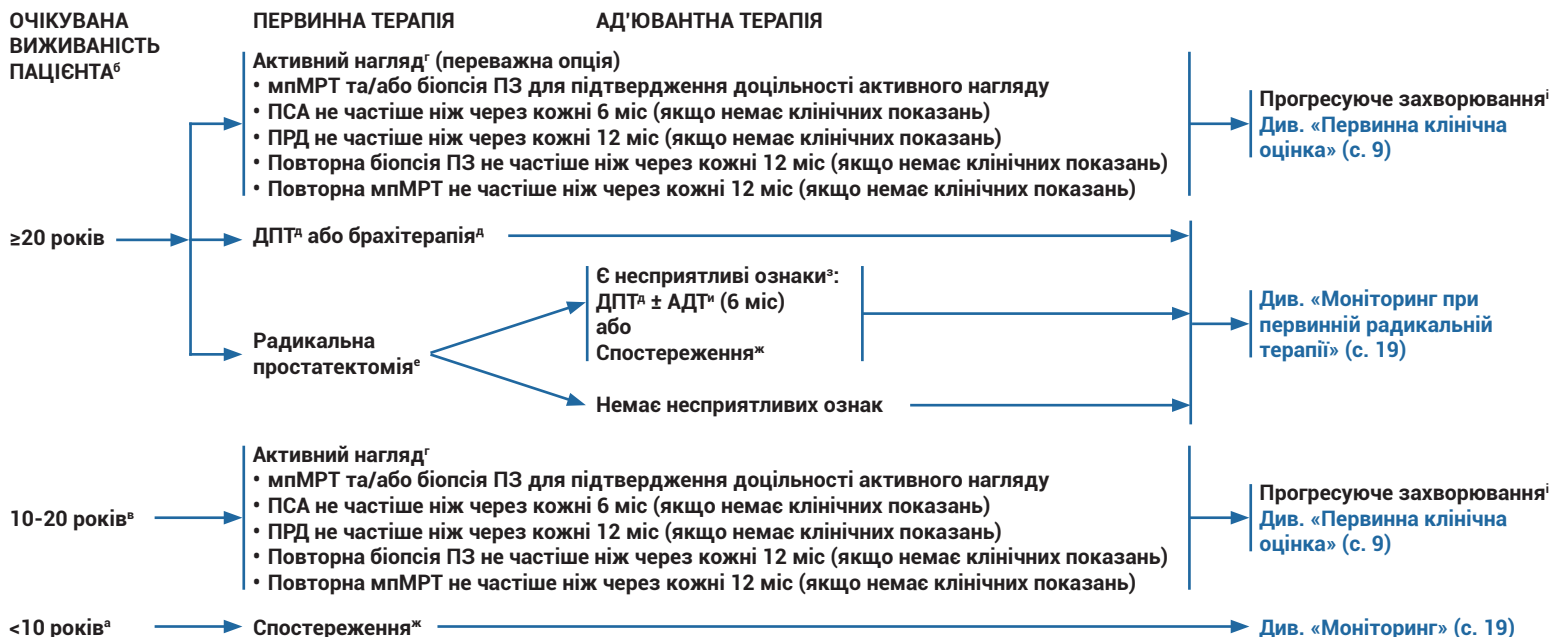
## ПЕРВИННА СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ТА СТАДІЮВАННЯ ПРИ КЛІНІЧНО ЛОКАЛІЗОВАНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ

Група ризику	Клінічні та патологічні ознаки		Візуалізаційні дослідження <sup>г, д</sup>	Тестування на зародкові мутації	Молекулярний і біомаркерний аналіз пухлини <sup>з</sup>	Первинна терапія	
Дуже низький <sup>б</sup>	Усе зазначене: • T1c • ПСА <10 нг/дл • <3 позитивних фрагментів/стовпчиків тканини, ≤50% раку в кожному фрагменті/стовпчику <sup>е</sup> • Щільність ПСА <0,15 нг/дл на 1 г		Не показані	Рекомендовано за позитивного сімейного анамнезу або внутрішньопротокової гістології (див. с. 9)	Не показаний	Див. с. 12	
Низький <sup>б</sup>	Усе зазначене: • T1-T2a • Гістологічна група 1 • ПСА <10 нг/дл		Не показані	Рекомендовано за позитивного сімейного анамнезу або внутрішньопротокової гістології (див. с. 9)	Може бути корисним за очікуваної тривалості життя ≥10 років <sup>в</sup>	Див. с. 13	
Проміжний <sup>б</sup>	Немає ознак високого або дуже високого ризику та є один або більше факторів середнього ризику: • T2b-T2c • Гістологічна група 2 або 3 • ПСА 10-20 нг/дл	Проміжний сприятливий	• 1 ФПР та • Гістологічна група 1 або 2 та • <50% стовпчиків тканини позитивні <sup>е</sup>	• Візуалізація кісток <sup>г</sup> : не рекомендована для стадіювання • Візуалізація ділянки таза ± живота: рекомендована за >10% вірогідності ураження тазових лімфатичних вузлів • За наявності регіонарних або віддалених метастазів – див. с. 17	Рекомендовано за позитивного сімейного анамнезу або внутрішньопротокової гістології (див. с. 9)	Може бути корисним за очікуваної тривалості життя ≥10 років <sup>в</sup>	Див. с. 14
		Проміжний несприятливий	• 2 або 3 ФПР та • Гістологічна група 3 та/або • ≥50% стовпчиків тканини позитивні <sup>е</sup>	• Візуалізація кісток <sup>г</sup> : рекомендована при T2 та ПСА >10 нг/дл • Візуалізація ділянки таза ± живота: рекомендована за >10% вірогідності ураження тазових лімфатичних вузлів • За наявності регіонарних або віддалених метастазів – див. с. 17	Рекомендовано за позитивного сімейного анамнезу або внутрішньопротокової гістології (див. с. 9)	Рутинно не рекомендований	Див. с. 15
Високий	• T3a або • Гістологічна група 4/5 або • ПСА >20 нг/дл			• Візуалізація кісток <sup>г</sup> : рекомендована • Візуалізація ділянки таза ± живота: рекомендована за >10% вірогідності ураження тазових лімфатичних вузлів • За наявності регіонарних або віддалених метастазів – див. с. 17	Рекомендовано <sup>а, в</sup>	Рутинно не рекомендований	Див. с. 16
Дуже високий	• T3b-T4 або • Первинний патерн Глісона 5 або • >4 стовпчиків тканини зі змінами гістологічної групи 4 або 5			• Візуалізація кісток <sup>г</sup> : рекомендована • Візуалізація ділянки таза ± живота: рекомендована за >10% вірогідності ураження тазових лімфатичних вузлів • За наявності регіонарних або віддалених метастазів – див. с. 17	Рекомендовано <sup>а, в</sup>	Рутинно не рекомендований	Див. с. 16

### ПЕРВИННА СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ТА СТАДІЮВАННЯ ПРИ КЛІНІЧНО ЛОКАЛІЗОВАНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ (ПРИМІТКИ)

- <sup>a</sup>Сімейний анамнез щодо відомих зародкових варіантів і генетичне тестування мають включати гени *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2* (для синдрому Лінча), гени гомологічної рекомбінації *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* та *CHEK2*. Також доцільно оцінити схильність до розвитку раку за допомогою секвенування нового покоління (панель, яка включає *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2*). Залежно від клінічної ситуації може бути доцільним тестування на визначення додаткових генів. Приміром, *HOXB13* – ген ризику розвитку РПЗ, який не має чіткої терапевтичної цінності на пізніх стадіях захворювання, але може бути корисним при сімейному консультуванні.
- <sup>b</sup>Пацієнти без симптомів із груп дуже низького, низького або проміжного ризику з очікуваною тривалістю життя  $\leq 5$  років не потребують подальшого обстеження або лікування доти, доки не розвинуться симптоми.
- <sup>c</sup>Вогнище, біоптат із якого було взято під контролем УЗД, МРТ або ПРД більш ніж 1 раз та в якому було виявлено рак (незалежно від % раку у стовпчику та кількості стовпчиків із раком), розцінюють як один позитивний стовпчик тканини.
- <sup>d</sup>Див. «Принципи візуалізації» (с. 30).
- <sup>e</sup>Візуалізаційні дослідження кісток слід виконувати в усіх пацієнтів із симптомами, властивими кістковим метастазам.
- <sup>f</sup>У разі сумнівних результатів сканування скелета можна виконати звичайну рентгенографію, КТ, МРТ, ПЕТ/КТ із F-18 фторидом натрію, ПЕТ/КТ чи ПЕТ/МРТ з C-11 холіном або ПЕТ/КТ чи ПЕТ/МРТ з F-18 флуцикловіном (див. 30).
- <sup>g</sup>Серед чоловіків із метастатичним РПЗ без вибірки за сімейним анамнезом (n=692) поширеність успадкованих (зародкових) мутацій генів, які відповідають за відновлення ДНК, становила 11,8% (*BRCA2* – 5,3%, *ATM* – 1,6%, *CHEK2* – 1,9%, *BRCA1* – 0,9%, *RAD51D* – 0,4%, *PALB2* – 0,4%), у чоловіків когорти TCGA з локалізованим РПЗ групи високого ризику – 6% (Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. Cell. 2015; 163: 1011-25; Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 443-453). Тестування на зародкові генетичні мутації рекомендовано всім чоловікам з регіонарним або метастатичним РПЗ високого або дуже високого ризику. Генетичне консультування і підтримка (якщо вони можливі) є критично важливими до тестування; генетичне консультування також рекомендоване у разі виявлення мутацій.
- <sup>h</sup>Пацієнтів слід інформувати, що секвенування соматичної пухлини може виявити зародкові мутації. Утім практично жоден СНП-тест не розроблявся і не був валідований для оцінки таких мутацій. Отже, не варто надавати надто великого значення результатам щодо зародкових мутацій. Якщо припускається наявність зародкової мутації, пацієнту слід рекомендувати генетичне консультування і відповідне спостереження.
- <sup>i</sup>У чоловіків із РПЗ низького або проміжного сприятливого ризику може бути доцільним застосування таких молекулярних тестів: Decipher, OncoType DX Prostate, Prolaris або ProMark. Результати ретроспективних досліджень свідчать, що молекулярні тести зразків, отриманих за допомогою біопсії ПЗ або радикальної простатектомії, надають прогностичну інформацію незалежно від групи ризику за NCCN або CAPRA. Зокрема ця інформація включає (але не обмежується) вірогідність смерті при консервативній терапії, імовірність біохімічного прогресування після радикальної простатектомії або дистанційної променевої терапії та вірогідність розвитку метастазів після радикальної простатектомії або променевої терапії.

## ГРУПА ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ



<sup>а</sup>Пацієнти без симптомів із груп дуже низького, низького або проміжного ризику з очікуваною тривалістю життя ≤5 років не потребують подальшого обстеження або лікування доти, доки не розвинуться симптоми.

<sup>б</sup>Див. «Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя» (с. 29).

<sup>в</sup>Експерти NCCN залишаються стурбованими стосовно проблем надмірного лікування, пов'язаного із підвищенням ранньої діагностики РПЗ шляхом ПСА-тестування. Частині пацієнтів рекомендовано активний нагляд.

<sup>г</sup>Активний нагляд передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю провести терапію для потенційноговилікування в разі прогресування. Див. «Принципи активного нагляду й спостереження» (с. 33).

<sup>д</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>е</sup>Див. «Принципи хірургічного лікування» (с. 39).

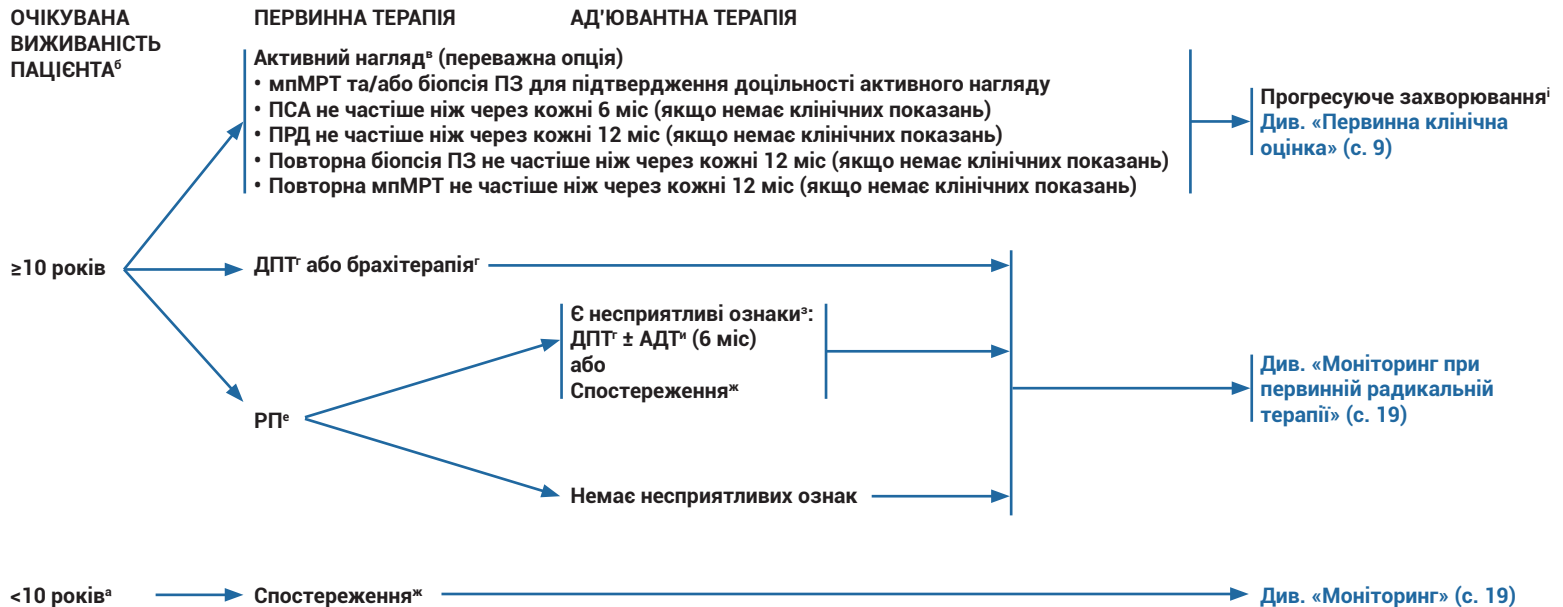
<sup>ж</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>з</sup>Несприятливі лабораторні та патологічні ознаки: позитивний край (край); інвазія сід'ячих пухирців; екстракапсулярне поширення; рівень ПСА, що визначається.

<sup>и</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>і</sup>Критерії прогресування недостатньо визначені і потребують оцінки лікаря; утім зміни групи ризику із високою імовірністю свідчать про прогресування.

## ГРУПА НИЗЬКОГО РИЗИКУ



<sup>а</sup>Пацієнти без симптомів груп дуже низького, низького або проміжного ризику з очікуваною тривалістю життя ≤5 років не потребують подальшого обстеження або лікування доти, доки не розвинуться симптоми.

<sup>б</sup>Див. «Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя» (с. 29).

<sup>а</sup>Активний нагляд передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю провести терапію для потенційного вилікування в разі прогресування. Див. «Принципи активного нагляду й спостереження» (с. 33).

<sup>г</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>е</sup>Див. «Принципи хірургічного лікування» (с. 39).

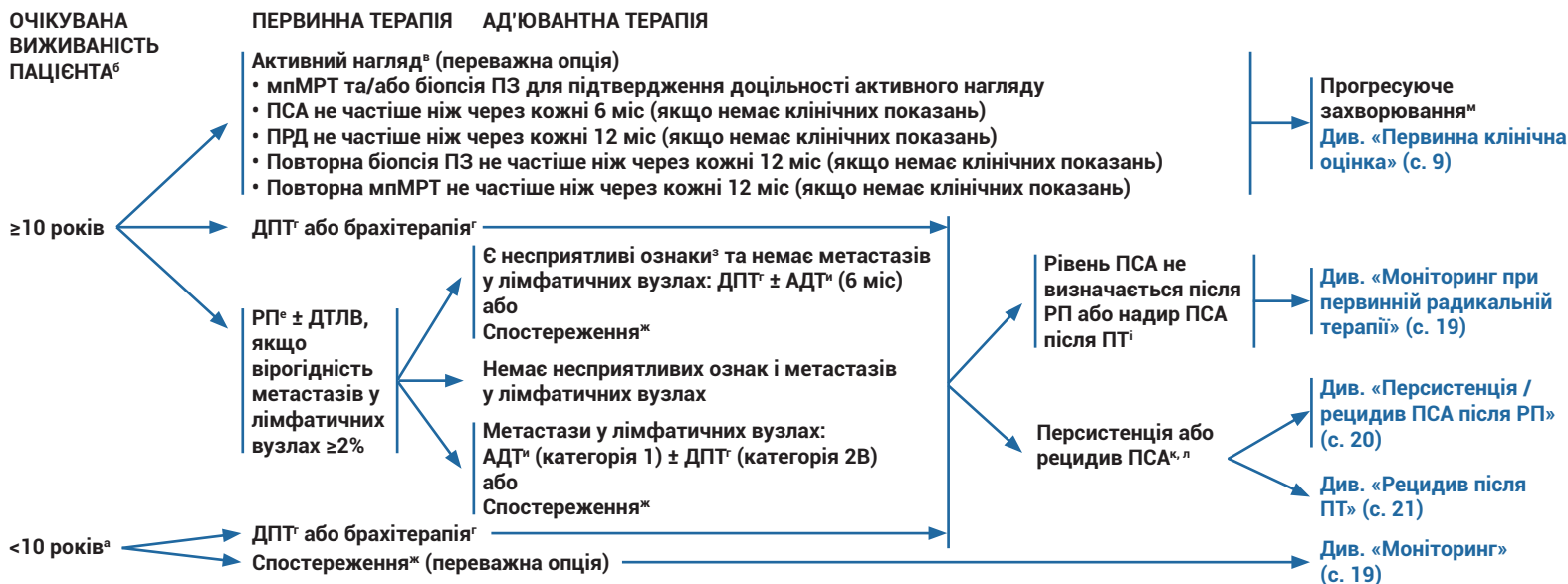
<sup>ж</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>д</sup>Несприятливі лабораторні та патологічні ознаки: позитивний край (краї); інвазія сім'яних пухирців; екстракапсулярне поширення; рівень ПСА, що визначається.

<sup>д</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>і</sup>Критерії прогресування недостатньо визначені і потребують оцінки лікаря; утім зміни групи ризику із високою імовірністю свідчать про прогресування.

## ГРУПА ПРОМІЖНОГО СПРИЯТЛИВОГО РИЗИКУ



<sup>6</sup>Пацієнти без симптомів груп дуже низького, низького або проміжного ризику з очікуваною тривалістю життя ≤5 років не потребують подальшого обстеження або лікування доти, доки не розвинулися симптоми.

<sup>7</sup>Див. «Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя» (с. 29).

<sup>8</sup>Активний нагляд передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю провести терапію для потенційного вилікування в разі прогресування. Див. «Принципи активного нагляду й спостереження» (с. 33).

<sup>9</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>10</sup>Див. «Принципи хірургічного лікування» (с. 39).

<sup>11</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>12</sup>Несприятливі лабораторні та патологічні ознаки: позитивний край (краї); інвазія сім'яних пухирців; екстракапсулярне поширення; рівень ПСА, що визначається.

<sup>13</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

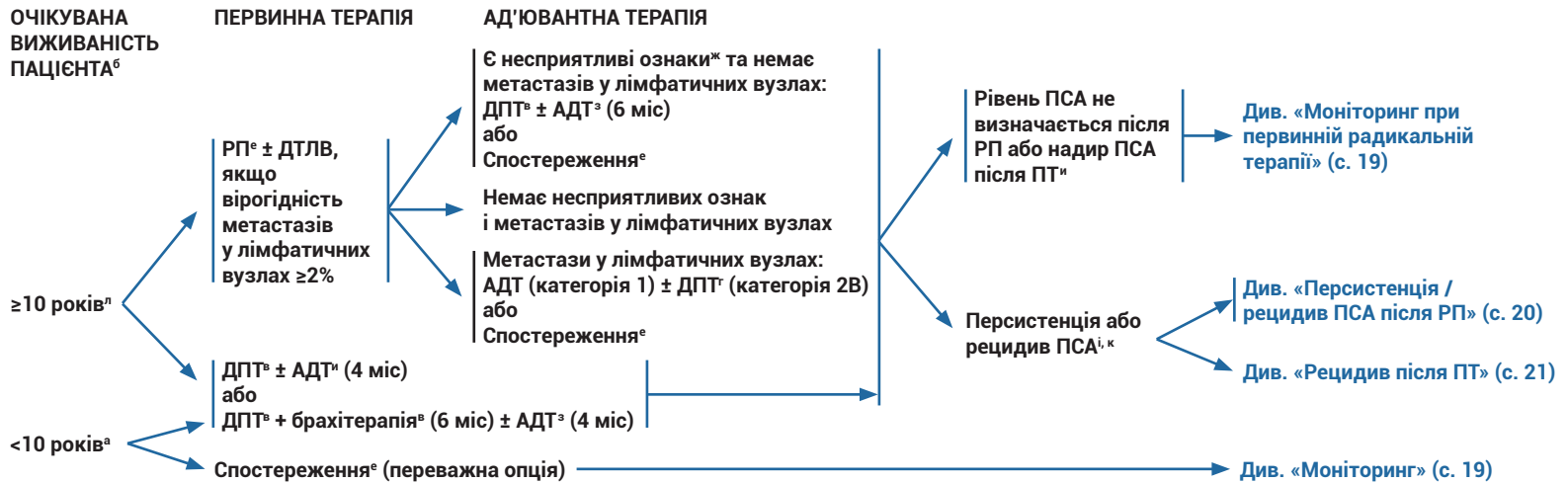
<sup>14</sup>Надир ПСА – найнижчий рівень, досягнутий після ПТ.

<sup>15</sup>Персистенція – недосягнення після РП такого ПСА, який не визначається наявними методами; рецидив ПСА – зниження ПСА після РП до такого, який не визначається, із наступним його визначенням і підвищенням у двох або більше тестуваннях.

<sup>16</sup>Консенсус RTOG-ASTRO (за результатами конференції у м. Фенікс): 1) підвищення ПСА на ≥2 нг/дл вище від надиру ПСА є стандартним визначенням персистенції/рецидиву ПСА після ДПТ ± ГТ; 2) оцінка рецидиву рекомендована у випадках підтвердження підвищення ПСА після ПТ, навіть якщо це підвищення <2 нг/дл від надиру, особливо в молодих і в цілому здорових пацієнтів – кандидатів на локальну сальвадж-терапію. Швидке підвищення ПСА може бути показанням до подальшого обстеження (біопсії ПЗ) ще до відповідності критеріям конференції у м. Фенікс, особливо в більш молодих і здорових пацієнтів.

<sup>17</sup>Критерії прогресування недостатньо визначені і потребують оцінки лікаря; утім зміни групи ризику із високою імовірністю свідчать про прогресування.

## ГРУПА ПРОМІЖНОГО НЕСПРИЯТЛИВОГО РИЗИКУ



<sup>а</sup>Пацієнти без симптомів груп дуже низького, низького або проміжного ризику з очікуваною тривалістю життя ≤ 5 років не потребують подальшого обстеження або лікування доти, доки не розвинуться симптоми.

<sup>б</sup>Див. «Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя» (с. 29).

<sup>в</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>г</sup>Див. «Принципи хірургічного лікування» (с. 39).

<sup>е</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначати паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

\*Несприятливі лабораторні та патологічні ознаки: позитивний край (край); інвазія сім'яних пухирців; екстракапсулярне поширення; рівень ПСА, що визначається.

<sup>з</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

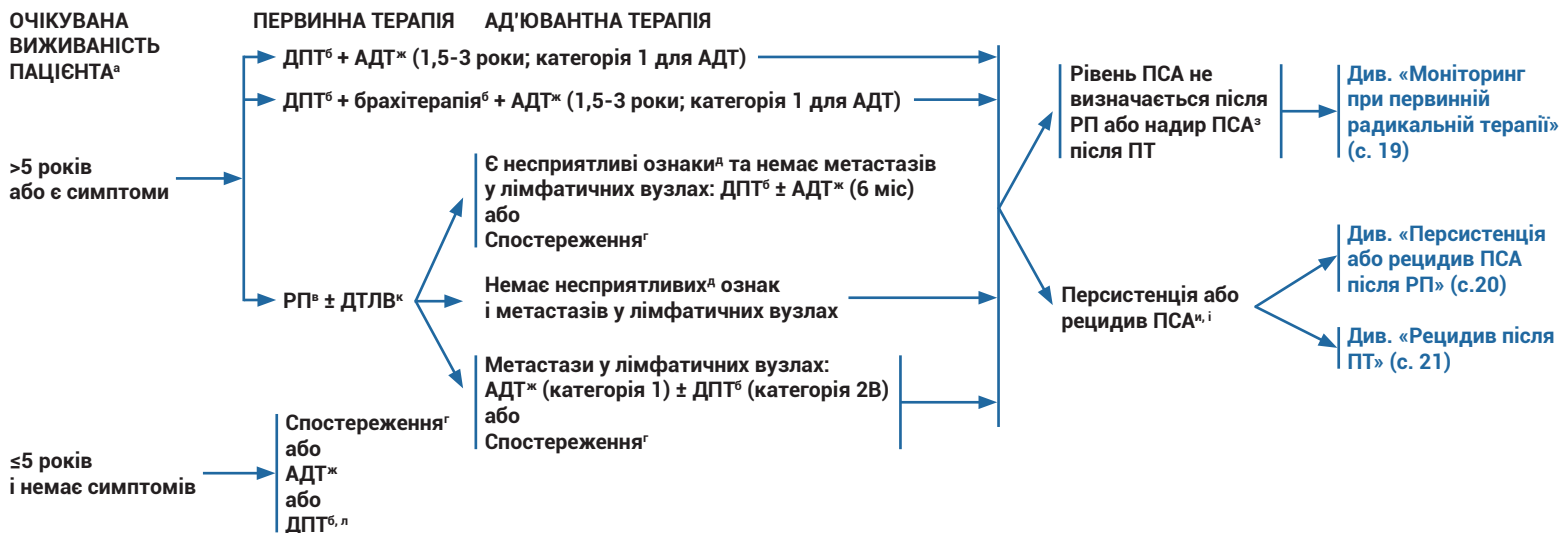
<sup>к</sup>Надир ПСА – найнижчий рівень, досягнутий після ПТ.

<sup>л</sup>Персистенція – недосягнення після РП такого рівня ПСА, який не визначається наявними методами; рецидив ПСА – зниження рівня ПСА після РП до такого, який не визначається, із наступним його визначенням і підвищенням у двох або більше тестуваннях.

<sup>м</sup>Консенсус RTOG-ASTRO (за результатами конференції у м. Фенікс): 1) підвищення ПСА на ≥ 2 нг/дл вище від надир ПСА є стандартним визначенням персистенції/ рецидиву ПСА після ДПТ ± ГТ; 2) оцінка рецидиву рекомендована у випадках підтвердження підвищення ПСА після ПТ, навіть якщо це підвищення < 2 нг/дл від надир, особливо в молодих і в цілому здорових пацієнтів – кандидатів на локальну сальвадж-терапію. Швидке підвищення ПСА може бути показанням до подальшого обстеження (біопсії ПЗ) ще до відповідності критеріям конференції у м. Фенікс, особливо в більш молодих і здорових пацієнтів.

<sup>н</sup>Пацієнтам із локалізованим РПЗ груп проміжного несприятливого та високого ризику з очікуваною тривалістю життя > 10 років активний нагляд не рекомендовано (категорія 1).

## ГРУПА ВИСОКОГО АБО ДУЖЕ ВИСОКОГО РИЗИКУ



<sup>а</sup>Див. «Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя» (с. 29).

<sup>б</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>в</sup>Див. «Принципи хірургічного лікування» (с. 39).

<sup>г</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>а</sup>Несприятливі лабораторні та патологічні ознаки: позитивний край (край); інвазія сім'яних пухирців; екстракапсулярне поширення; рівень ПСА, що визначається.

<sup>к</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>з</sup>Надир ПСА – найнижчий рівень, досягнутий після ПТ.

<sup>н</sup>Персистенція – недосягнення після РП такого рівня ПСА, який не визначається наявними методами; рецидив ПСА – зниження рівня ПСА після РП до такого,

який не визначається, із наступним його визначенням і підвищенням у двох або більше тестуваннях.

<sup>і</sup>Консенсус RTOG-ASTRO (за результатами конференції у м. Фенікс): 1) підвищення ПСА на  $\geq 2$  нг/дл вище від надиру ПСА є стандартним визначенням персистенції/рецидиву ПСА після ДПТ ± ГТ; 2) оцінка рецидиву рекомендована у випадках підтвердження підвищення ПСА після ПТ, навіть якщо це підвищення  $< 2$  нг/дл від надиру, особливо в молодих і в цілому здорових пацієнтів – кандидатів на локальну сальвадж-терапію. Швидке підвищення ПСА може бути показанням до подальшого обстеження (біопсії ПЗ) ще до відповідності критеріям конференції у м. Фенікс, особливо в більш молодих і здорових пацієнтів.

<sup>к</sup>РП + ДТЛВ можуть застосовуватися в більш молодих і здорових пацієнтів без фіксації пухлини до бічної стінки таза.

<sup>л</sup>АДТ або ПТ можуть застосовуватися у деяких пацієнтів груп високого або дуже високого ризику, якщо ускладнення, як-от гідронефроз або метастази, із високою імовірністю розвинуться у найближчі 5 років.

## АНАЛІЗ ГЕНЕТИЧНИХ І МОЛЕКУЛЯРНИХ БІОМАРКЕРІВ ПРИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІЗНІХ СТАДІЙ

Група ризику	Клінічні та патологічні характеристики	Тестування на зародкові мутації <sup>а</sup>	Молекулярний і біомаркерний аналіз пухлини	Первинна терапія
Регіонарний	Будь-яка Т, N1, M0	Рекомендовано <sup>а,б</sup>	Тестування на мутації генів гомологічної рекомбінації, МСН або дефіцит MMR <sup>а,г</sup>	Див. с. 18
Метастатичний <sup>а</sup>	Будь-яка Т, будь-яка N, M1	Рекомендовано <sup>а,б</sup>	Тестування на мутації генів гомологічної рекомбінації, МСН або дефіцит MMR <sup>а,г</sup>	Див. с. 22

<sup>а</sup>Сімейний анамнез щодо відомих зародкових варіантів мутацій та генетичне тестування мають включати гени *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2* (для синдрому Лінча), гени гомологічної рекомбінації *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* та *CHEK2*. Також доцільно оцінити схильність до розвитку раку за допомогою СНП (панель, яка включає *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2*). Залежно від клінічної ситуації може бути доцільним тестування додаткових генів. Приміром, *HOXB13* – ген ризику розвитку РПЗ, який не має чіткої терапевтичної цінності на пізніх стадіях захворювання, але може бути корисним при сімейному консультуванні.

<sup>б</sup>Серед чоловіків із метастатичним РПЗ без вибірки за сімейним анамнезом (n=692) поширеність успадкованих (зародкових) мутацій генів, які відповідають за відновлення ДНК, становила 11,8% (*BRCA2* – 5,3%, *ATM* – 1,6%, *CHEK2* – 1,9%, *BRCA1* – 0,9%, *RAD51D* – 0,4%, *PALB2* – 0,4%), у чоловіків когорти TCGA з локалізованим РПЗ групи високого ризику – 6% (Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. Cell. 2015; 163: 1011-25; Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 443-453). Тестування на зародкові генетичні мутації рекомендоване всім чоловікам з регіонарним або метастатичним РПЗ високого або дуже високого ризику. Генетичне консультування та підтримка (якщо вони можливі) є критично важливими до тестування; генетичне консультування також рекомендоване у разі виявлення мутацій.

<sup>г</sup>Пацієнтів слід інформувати, що секвенування соматичної пухлини може виявити зародкові мутації. Утім практично жоден СНП-тест не розроблявся і не був валідований для оцінки таких мутацій. Отже, не варто надавати надто великого значення результатам щодо зародкових мутацій. Якщо припускається наявність зародкової мутації, пацієнту слід рекомендувати генетичне консультування і відповідне спостереження.

ДНК-аналіз на МСН або дефіцит MMR – це різні дослідження, які оцінюють один і той самий біологічний ефект. Якщо використовується МСН, перевагу слід надавати СНП-тестам, валідованим для РПЗ. У разі виявлення високої МСН або дефіциту MMR потрібне генетичне консультування для виключення синдрому Лінча. Висока МСН та/або дефіцит MMR свідчать про можливість призначення пембролізумабу у більш пізніх лініях терапії КРРПЗ (див. с. 25, 26; Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q. et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. J Immunother Cancer. 2018; 6: 29).

<sup>д</sup>Рекомендоване тестування на мутації генів гомологічної рекомбінації ДНК, як-от *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D* та *CHEK2*. Зараз ця інформація може бути використана для раннього призначення платиновмісної ХТ та/або включення у клінічні дослідження (приміром, PARP-інгібіторів). У клінічних дослідженнях можуть оцінюватися додаткові гени як потенційні молекулярні біомаркери. У разі виявлення мутацій *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* або *PALB2* та/або обтяженого щодо раку сімейного анамнезу пацієнта слід направити на генетичне консультування для оцінювання імовірності спадкового раку грудної залози та раку яєчника.

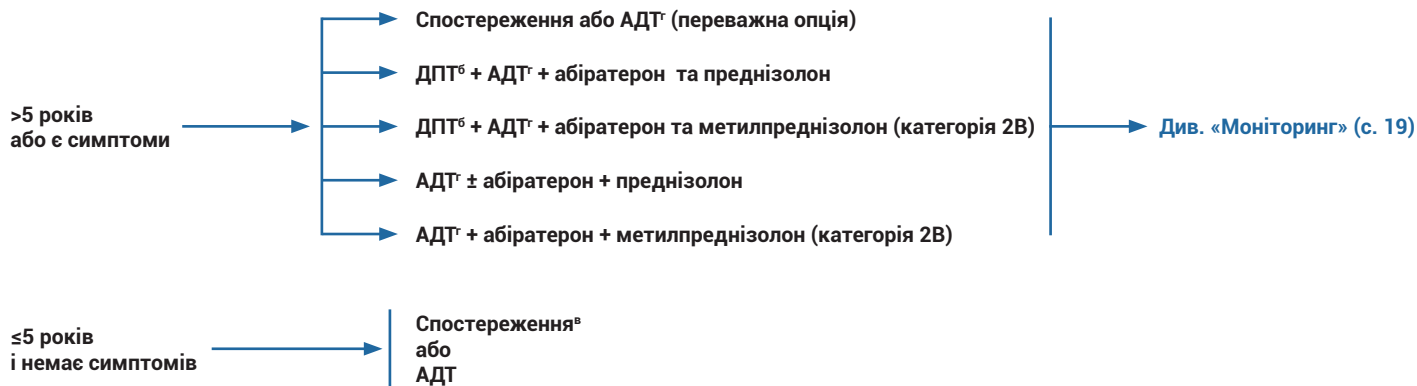
<sup>е</sup>Пацієнтам без симптомів з метастатичною хворобою та очікуваною тривалістю життя ≤5 років рекомендовано лише АДТ або спостереження.



## ГРУПА РЕГІОНАРНОГО РИЗИКУ

ОЧІКУВАНА  
ВИЖИВАНІСТЬ  
ПАЦІЄНТА<sup>а</sup>

ПЕРВИННА ТЕРАПІЯ

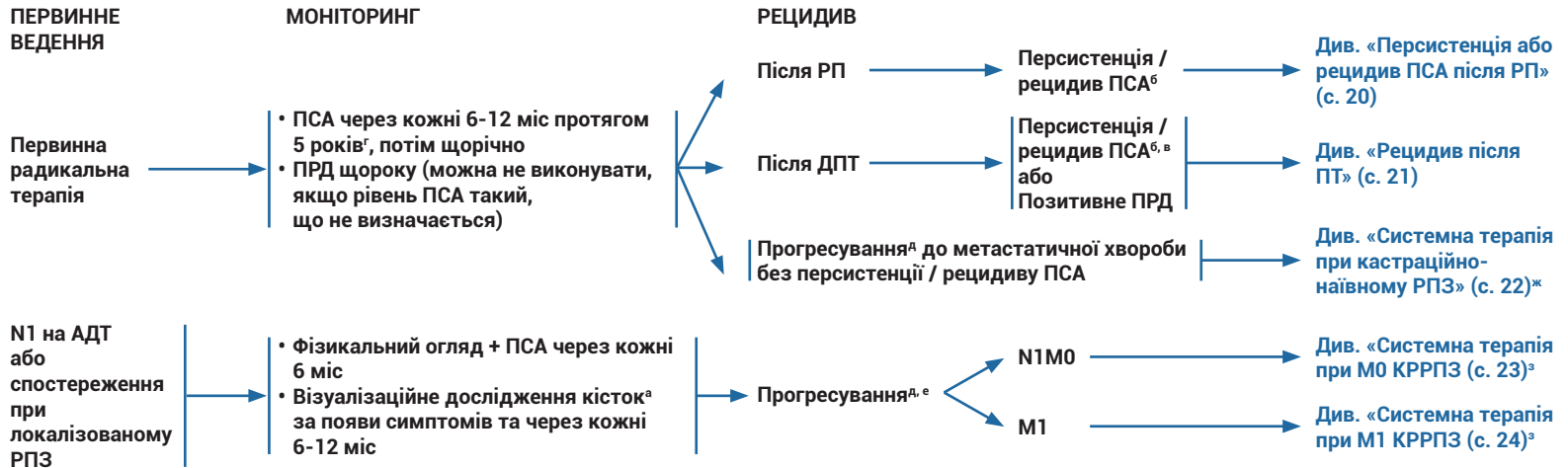


<sup>а</sup>Див. «Принципи оцінювання очікуваної тривалості життя» (с. 29).

<sup>б</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>в</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування). Див. «Принципи активного нагляду й спостереження» (с. 33).

<sup>г</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).



<sup>1</sup>Див. «Принципи візуалізації» (с. 30).

<sup>6</sup>Персистенція – недосягнення після РП такого рівня ПСА, який не визначається наявними методами; рецидив ПСА – зниження рівня ПСА після РП до такого, який не визначається, із подальшим його визначенням і підвищенням за даними двох або більше тестувань.

<sup>а</sup>Консенсус RTOG-ASTRO (за результатами конференції у м. Фенікс): 1) підвищення ПСА на  $\geq 2$  нг/дл вище надіру ПСА є стандартним визначенням персистенції / рецидиву ПСА після ДПТ  $\pm$  ГТ; 2) оцінювання рецидиву рекомендоване у випадках підтвердження підвищення ПСА після ПТ, навіть якщо це підвищення  $< 2$  нг/дл від надіру, особливо в молодих і в цілому здорових пацієнтів – кандидатів на локальну салвадж-терапію. Швидке підвищення ПСА може бути показанням до подальшого обстеження (біопсії ПЗ) ще до відповідності критеріям конференції у м. Фенікс, особливо в більш молодих і здорових пацієнтів.

<sup>в</sup>Визначення ПСА через кожні 3 міс може бути необхідним для уточнення статусу хвороби, особливо в чоловіків групи високого ризику.

<sup>а</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. ПЕТ/КТ або ПТ/МРТ

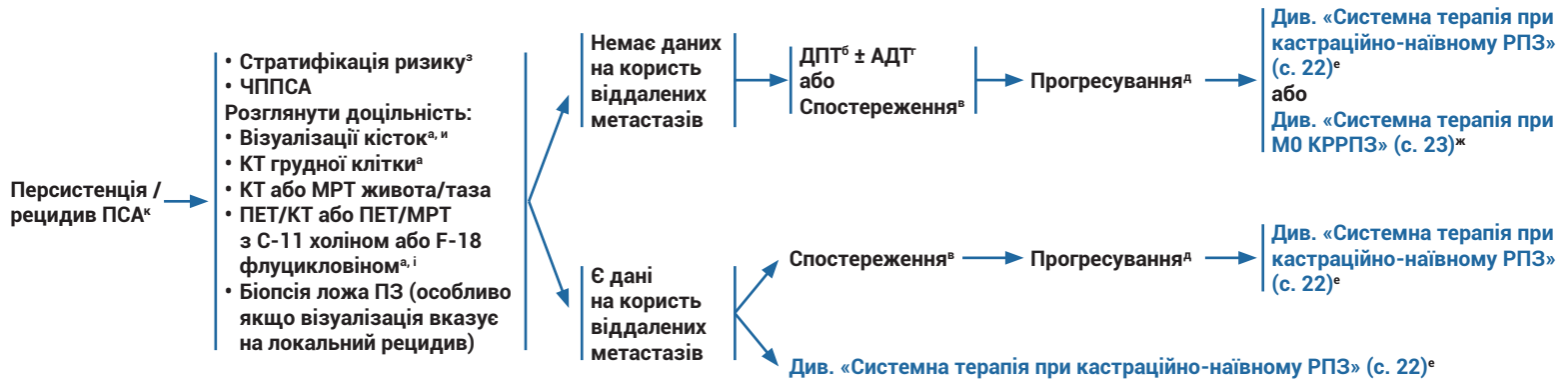
з C-11 холіном або F-18 флуцикловіном можуть бути застосовані для більш детальної візуалізації м'яких тканин та кісток, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з F-18 фторидом натрію – для візуалізації кісток. Експерти NCCN не дійшли згоди, що робити, коли статус M1 визначається сучасними візуалізаційними дослідженнями, але не виявляється традиційними методами.

<sup>е</sup>Пацієнтам, у яких під час спостереження прогресувало локалізоване захворювання, показана АДТ (див. «Принципи андрогендеприваційної терапії», с. 40).

\*Термін «кастраційно-наївний» використовують для характеризування пацієнтів, які не перебувають на АДТ у момент прогресування. Відповідно до NCCN, термін «кастраційно-наївний» застосовують навіть тоді, коли пацієнт раніше отримував неоад'ювантну, одночасну або ад'ювантну АДТ як складову променевої терапії, за умови відновлення функції яєчок.

<sup>з</sup>Кастраційно-резистентний рак передміхурової залози – це РПЗ, який прогресує клінічно, радіографічно або біохімічно попри кастраційні сироваткові рівні тестостерону ( $< 50$  нг/дл; Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008; 26: 1148-1159).

## ПЕРСИСТЕНЦІЯ / РЕЦИДИВ ПСА ПІСЛЯ РП



<sup>а</sup>Див. «Принципи візуалізації» (с. 30).

<sup>б</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>в</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування). Див. «Принципи активного нагляду й спостереження» (с. 33).

<sup>г</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>д</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. ПЕТ/КТ або ПТ/МРТ з С-11 холіном чи F-18 флуцикловіном можуть бути застосовані для більш детальної візуалізації м'яких тканин і кісток, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з F-18 фторидом натрію – для візуалізації кісток. Експерти NCCN не дійшли згоди, що робити, коли статус M1 визначається сучасними візуалізаційними дослідженнями, але не виявляється традиційними методами.

<sup>е</sup>Термін «кастраційно-наївний» використовують для характеризовання пацієнтів, які не перебувають на АДТ у момент прогресування. Відповідно до NCCN, термін «кастраційно-наївний» застосовують навіть тоді, коли пацієнт раніше отримував неoad'ювантну, одночасну або ад'ювантну АДТ як складову променевої терапії, за умови відновлення функції яєчок.

\*Кастраційно-резистентний рак передміхурової залози – це РПЗ, який прогресує клінічно, радіографічно або біохімічно попри кастраційні сироваткові рівні тестостерону (<50 нг/дл; Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008; 26: 1148-1159).

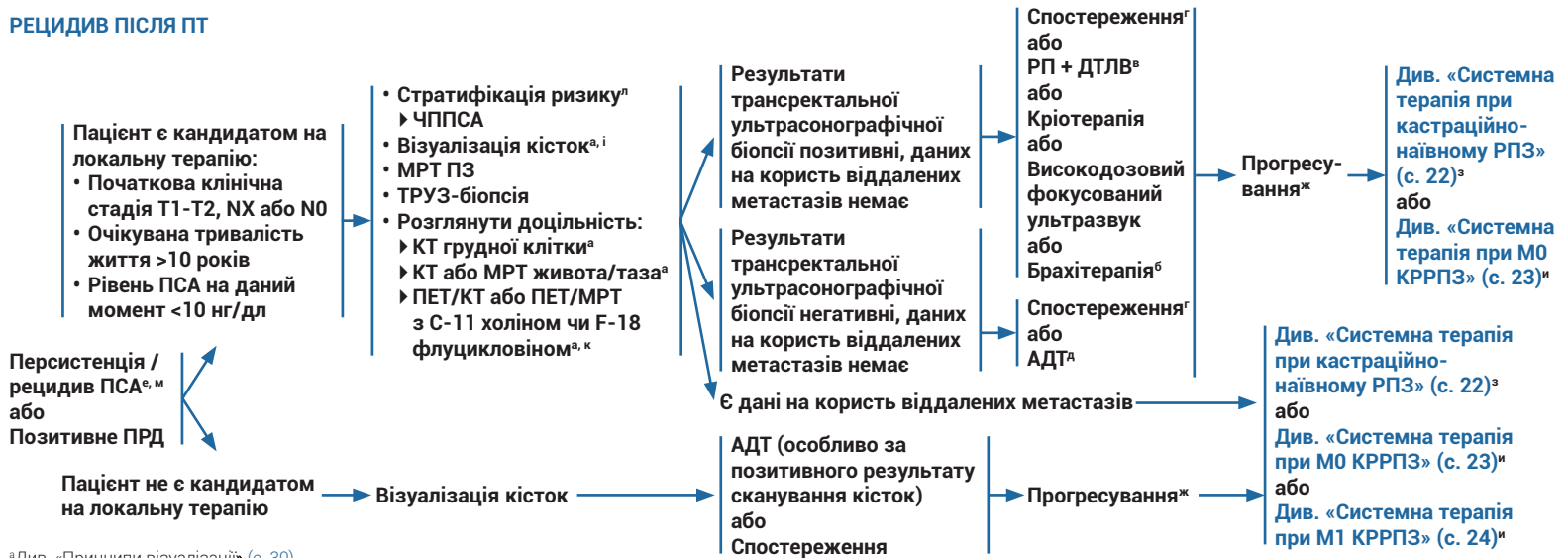
<sup>ж</sup>Час подвоєння ПСА можна розрахувати для використання номограм, молекулярний аналіз Decifer (категорія 2B) – для більш детального генетичного консультування.

<sup>з</sup>ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з С-11 холіном чи F-18 флуцикловіном можна виконати для подальшого обстеження, якщо імовірність кісткових метастазів є високою.

<sup>и</sup>Гістологічне підтвердження рекомендується проводити в усіх випадках за наявності такої можливості через високу частоту хибнопозитивних результатів.

<sup>к</sup>Персистенція – недосягнення після РП такого рівня ПСА, який не визначається наявними методами; рецидив ПСА – зниження рівня ПСА після РП до такого, який не визначається, із подальшим його визначенням і підвищенням за результатами двох або більше тестувань.

## РЕЦИДИВ ПІСЛЯ ПТ



<sup>а</sup>Див. «Принципи візуалізації» (с. 30).

<sup>в</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>б</sup>Див. «Принципи хірургічного лікування» (с. 39).

<sup>г</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>д</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>е</sup>Консенсус RTOG-ASTRO (за результатами конференції у м. Фенікс): 1) підвищення ПСА на  $\geq 2$  нг/дл **вище** надиру ПСА є стандартним визначенням персистенції / рецидиву ПСА після ДПТ  $\pm$  ГТ; 2) оцінка рецидиву рекомендована у випадках підтвердження підвищення ПСА після ПТ, навіть якщо це підвищення <2 нг/дл від надиру, особливо в молодих і в цілому здорових пацієнтів – кандидатів на локальну салвадж-терапію. Швидке підвищення ПСА може бути показанням до подальшого обстеження (біопсії ПЗ) **ще** до відповідності критеріям конференції у м. Фенікс, особливо в більш молодих і здорових пацієнтів.

<sup>ж</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. ПЕТ/КТ або ПТ/МРТ з C-11 холіном чи F-18 флуцикловіном можуть бути застосовані для більш детальної візуалізації м'яких тканин та кісток, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з F-18 фторидом натрію – для візуалізації кісток. Експерти NCCN не дійшли згоди, що робити, коли статус М1 визначається сучасними візуалізаційними дослідженнями, але не виявляється традиційними методами.

<sup>з</sup>Термін «кастраційно-наївний» використовують для характеризування пацієнтів, які не перебувають на АДТ у момент прогресування. Відповідно до NCCN, термін «кастраційно-наївний» застосовують навіть тоді, коли пацієнт раніше отримував неoad'ювантну, одночасно або ад'ювантну АДТ як складову променевої терапії, за умови відновлення функції яечок.

<sup>а</sup>Кастраційно-резистентний рак передміхурової залози – це РПЗ, який прогресує клінічно, радіографічно або біохімічно попри кастраційні сироваткові рівні тестостерону (<50 нг/дл; Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008; 26: 1148-1159).

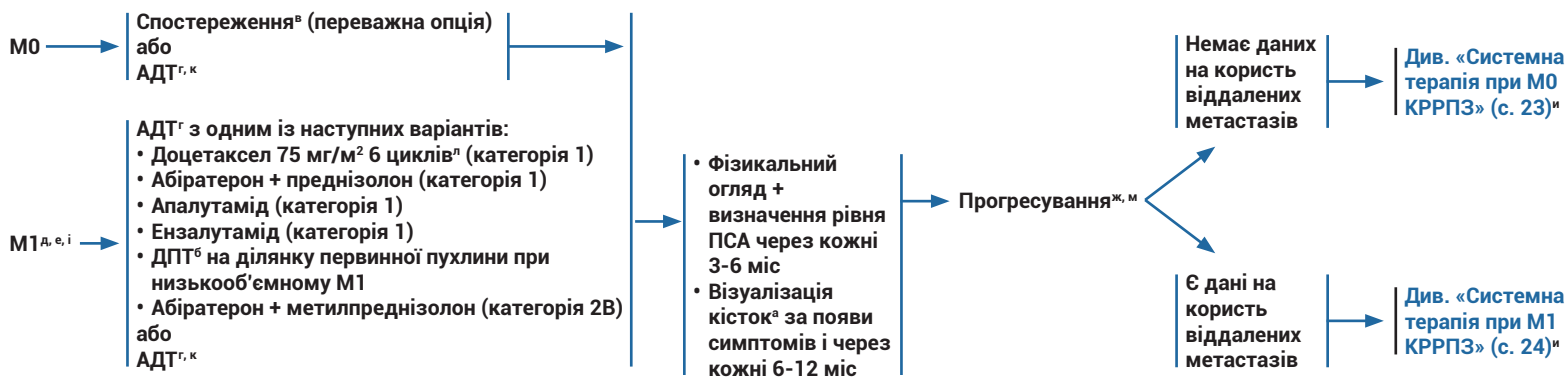
<sup>б</sup>ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з C-11 холіном або F-18 флуцикловіном можна виконати для подальшого обстеження, якщо клінічна підозра кісткових метастазів є високою.

<sup>в</sup>Гістологічне підтвердження рекомендується проводити в усіх випадках за наявності такої можливості через високу частоту хибнопозитивних результатів.

<sup>г</sup>Час подвоєння ПСА можна розрахувати для використання у номограмах та генетичного консультування.

<sup>д</sup>Персистенція – недосягнення після РП такого рівня ПСА, який не визначається наявними методами; рецидив ПСА – зниження рівня ПСА після РП до такого, який не визначається, із подальшим його визначенням і підвищенням за результатами двох або більше тестувань.

## СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ КАСТРАЦІЙНО-НАЇВНОМУ РПЗ<sup>з,и</sup>



<sup>а</sup>Див. «Принципи візуалізації» (с. 30).

<sup>б</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>в</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>г</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>д</sup>ДНК-аналіз на МСН або дефіцит MMR – це різні дослідження, які оцінюють один і той самий біологічний ефект. Якщо використовується МСН, перевагу слід надавати СНП-тестам, валідованим для РПЗ. У разі виявлення високої МСН або дефіциту MMR потрібне генетичне консультування для виключення синдрому Лінча. Висока МСН та/або дефіцит MMR свідчать про можливість призначення пембролізумабу у більш пізніх лініях терапії КРРПЗ (Hempelman J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q. et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. J Immunother Cancer. 2018; 6: 29).

<sup>е</sup>Рекомендовано тестування на виявлення мутацій генів гомологічної рекомбінації ДНК, як-от *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D* та *CHEK2*. Сьогодні ця інформація може бути використана для раннього призначення платиновмісної ХТ та/або включення у клінічні дослідження (приміром, PARP-інгібіторів). У клінічних дослідженнях можуть оцінюватися додаткові гени як потенційні молекулярні біомаркери. У разі виявлення мутацій *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* або *PALB2* та/або обтяженого щодо раку сімейного анамнезу пацієнта слід направити на генетичне консультування для оцінювання можливості спадкового раку грудної залози та раку яєчника.

<sup>ж</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. ПЕТ/КТ або ПТ/МРТ з C-11 холіном чи F-18 флуцикловіном можуть бути застосовані для більш детальної візуалізації м'яких тканин і кісток, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з F-18 фторидом натрію – для візуалізації кісток. Експерти NCCN не дійшли згоди, що робити, коли статус М1 визначається сучасними візуалізаційними дослідженнями, але не виявляється традиційними методами.

<sup>з</sup>Термін «кастраційно-наївний» використовують для характеризувати пацієнтів, які не перебувають на АДТ у момент прогресування. Відповідно до NCCN, термін «кастраційно-наївний» застосовують навіть тоді, коли пацієнт раніше отримувач неoad'ювантну, одночасну або ад'ювантну АДТ як складову променевої терапії, за умови відновлення функції яєчок.

<sup>и</sup>ДПТ на ділянки метастазів можна застосувати у випадках, коли метастази розташовуються у кістках, які утримують масу тіла, або в пацієнта є симптоми.

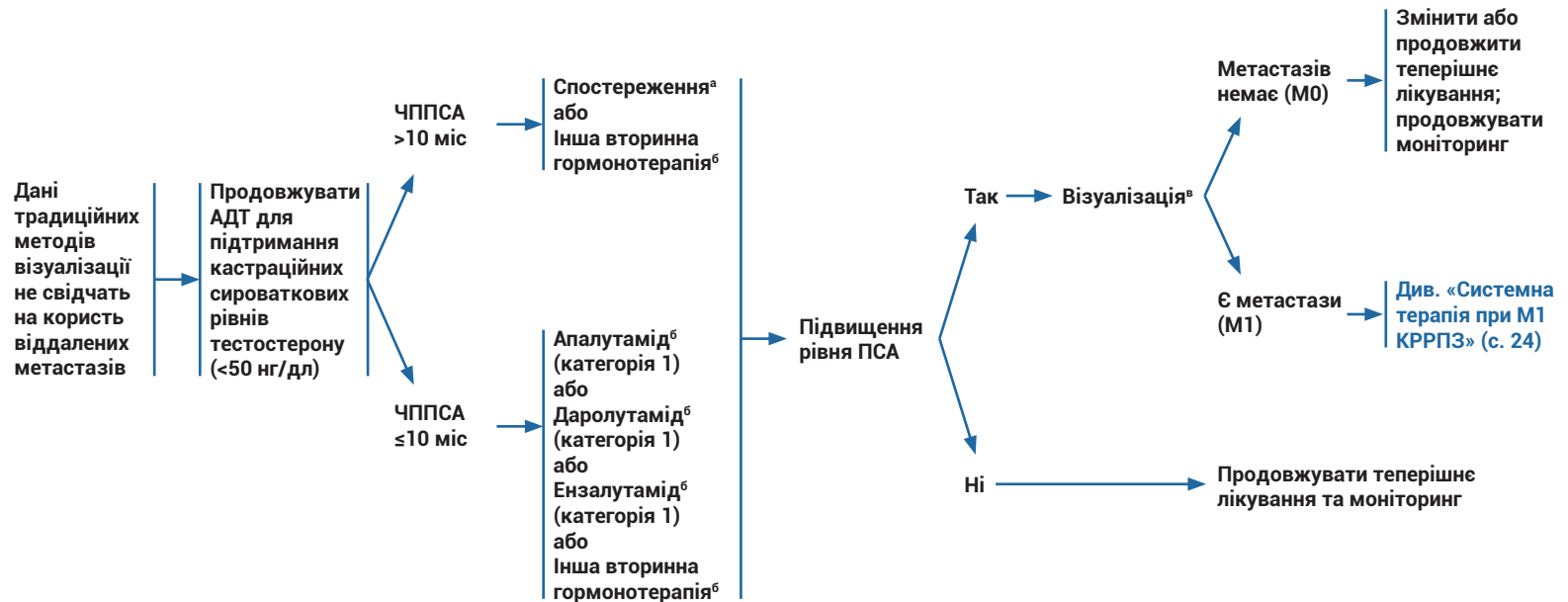
<sup>к</sup>Пацієнтам без симптомів з метастатичною хворобою та очікуваною тривалістю життя  $\leq 5$  років рекомендовано лише АДТ або спостереження.

<sup>л</sup>Інтермітивна АДТ може застосовуватися в чоловіків із М0 або М1 РПЗ для зменшення токсичності. Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>м</sup>«Великооб'ємна хвороба відрізняється від малооб'ємної наявністю висцеральних метастазів та/або 4 чи більше метастазів у кістках із принаймні одним метастазом поза тазовим відділом хребта.

<sup>н</sup>Необхідно підтвердити кастраційний рівень тестостерону.

## СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ M0 КР РПЗ

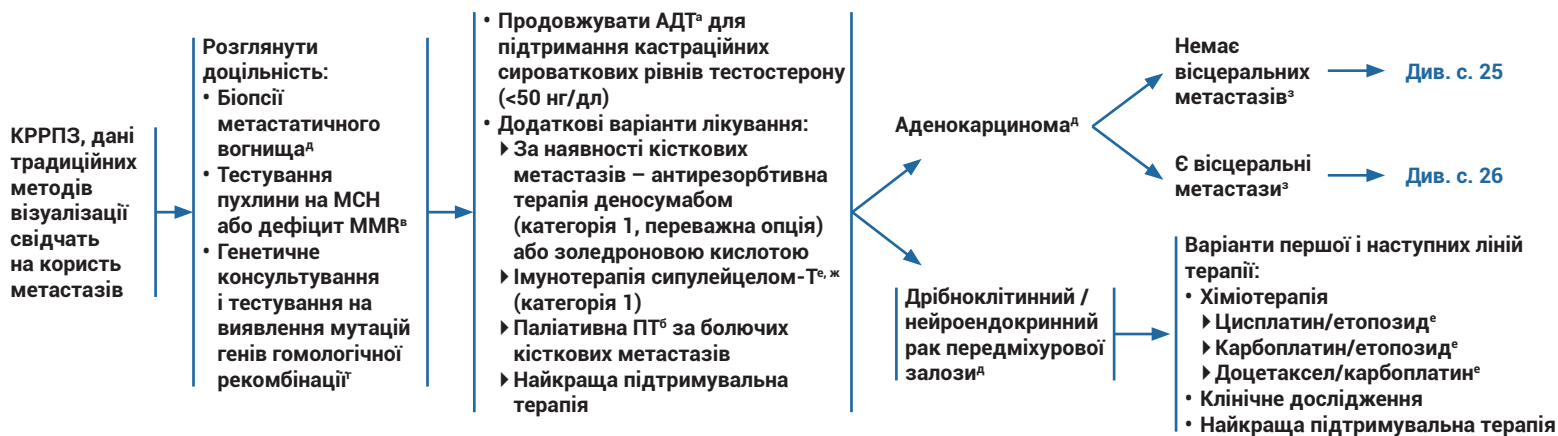


<sup>а</sup>Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначити паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).

<sup>б</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>в</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. ПЕТ/КТ або ПТ/МРТ з C-11 холіном чи F-18 флуцикловіном можуть бути застосовані для більш детальної візуалізації м'яких тканин і кісток, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з F-18 фторидом натрію – для візуалізації кісток. Експерти NCCN не дійшли згоди, що робити, коли статус M1 визначається сучасними візуалізаційними дослідженнями, але не виявляється традиційними методами.

## СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ М1 КРРПЗ



<sup>а</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>б</sup>Див. «Принципи променевої терапії» (с. 35).

<sup>в</sup>ДНК-аналіз на МСН або дефіцит ММР – це різні дослідження, які оцінюють один і той самий біологічний ефект. Якщо використовується МСН, перевагу слід надавати СНП-тестам, валідованим для РПЗ. У разі виявлення високої МСН або дефіциту ММР потрібне генетичне консультування для виключення синдрому Лінча. Висока МСН та/або дефіцит ММР свідчать про можливість призначення пембролізумабу у більш пізніх лініях терапії КРРПЗ (Hempelmann J. A., Lockwood C. M., Konnick E. Q. et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. *J Immunother Cancer*. 2018; 6: 29).

<sup>г</sup>Рекомендовано тестування на виявлення мутацій генів гомологічної рекомбінації ДНК, як-от *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D* та *CHEK2*. Сьогодні ця інформація може бути використана для раннього призначення платиновмісної ХТ та/або включення у клінічні дослідження (приміром, PARP-інгібіторів). У клінічних дослідженнях можуть оцінюватися додаткові гени як потенційні молекулярні біомаркери. У разі виявлення мутацій *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*

чи *PALB2* та/або обтяженого щодо раку сімейного анамнезу пацієнта слід направити на генетичне консультування для оцінювання можливості спадкового раку грудної залози та раку яєчника.

<sup>д</sup>Можуть бути присутні одночасно ознаки аденокарциноми та дрібноклітинної карциноми; у такому випадку відповідне лікування можна обирати на розсуд лікаря. Якщо біопсію не проводили або її неможливо виконати – лікувати як аденокарциному.

<sup>е</sup>Див. «Принципи імунотерапії та хіміотерапії» (с. 45).

<sup>ж</sup>Застосування сипулейцелу-Т не вивчалось у пацієнтів із вісцеральними метастазами. Сипулейцел-Т не рекомендований пацієнтам із дрібноклітинним / нейроендокринним РПЗ.

<sup>з</sup>Вісцеральні метастази – це метастази у печінці, легенях, надниркових залозах, очеревині, головному мозку. Пухлинні вогнища у м'яких тканинах або лімфатичних вузлах не є вісцеральними метастазами.

## СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ М1 КРРПЗ: АДЕНОКАРЦИНОМА БЕЗ ВІСЦЕРАЛЬНИХ МЕТАСТАЗІВ<sup>в, г, ж</sup>

### ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ

- Абіратерон<sup>а</sup> із преднізолоном (категорія 1)
- Доцетаксел<sup>б, д</sup> (категорія 1)
- Ензалутамід<sup>а</sup> (категорія 1)
- Радій-223<sup>е</sup> при симптомних кісткових метастазах (категорія 1)
- Абіратерон<sup>а</sup> із метилпреднізолоном
- Клінічне дослідження
- Інша вторинна гормональна терапія<sup>а</sup>

Попередня терапія абіратероном / ензалутамідом<sup>а, и, і</sup>

Попередня терапія доцетакселом<sup>д, і</sup>

### ДРУГА ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ

- Доцетаксел<sup>б</sup> (категорія 1)
- Радій-223<sup>е</sup> при симптомних кісткових метастазах (категорія 1)
- Пембролізумаб при високій МСН або дефіциті MMR<sup>б</sup> (категорія 2В)
- Якщо раніше не призначалися:
  - ▶ Абіратерон<sup>а</sup> із преднізолоном
  - ▶ Абіратерон<sup>а</sup> із метилпреднізолоном
  - ▶ Ензалутамід<sup>а</sup>
  - ▶ Сипулейцел-Т
  - ▶ Клінічне дослідження
  - ▶ Інша вторинна гормональна терапія<sup>а</sup>
  - ▶ Найкраща підтримувальна терапія
- Абіратерон<sup>а</sup> із преднізолоном (категорія 1)
- Кабазитаксел<sup>б</sup> (категорія 1)
- Ензалутамід<sup>а</sup> (категорія 1)
- Радій-223<sup>е</sup> при симптомних кісткових метастазах (категорія 1)
- Абіратерон<sup>а</sup> з метилпреднізолоном
- Пембролізумаб<sup>б</sup> при високій МСН або дефіциті MMR (категорія 2В)
- Якщо раніше не призначалися:
  - ▶ Сипулейцел-Т<sup>б, в</sup>
  - ▶ Клінічне дослідження
  - ▶ Мітоксантрон з преднізолоном<sup>б, л</sup>
  - ▶ Інша вторинна гормональна терапія<sup>а</sup>
  - ▶ Найкраща підтримувальна терапія

### ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ

У разі прогресування<sup>и, і</sup>

- Якщо раніше не призначалися:
  - ▶ Абіратерон<sup>а</sup> із преднізолоном (категорія 1)
  - ▶ Ензалутамід<sup>а</sup> (категорія 1)
  - ▶ Кабазитаксел<sup>б</sup> (категорія 1)
  - ▶ Радій-223<sup>е</sup> при симптомних кісткових метастазах (категорія 1)
  - ▶ Абіратерон<sup>а</sup> із метилпреднізолоном
  - ▶ Мітоксантрон із преднізолоном<sup>б, л</sup>
  - ▶ Пембролізумаб при високій МСН або дефіциті MMR<sup>б</sup> (категорія 2В)
- Клінічне дослідження
- Повторне призначення доцетакселу<sup>б, к</sup>
- Інша вторинна гормональна терапія<sup>а</sup>
- Найкраща підтримувальна терапія

<sup>а</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>б</sup>Див. «Принципи імунотерапії та хіміотерапії» (с. 45).

<sup>в</sup>Сипулейцел-Т не вивчався в пацієнтів із вісцеральними метастазами.

<sup>г</sup>Вісцеральні метастази – це метастази у печінці, легенях, надниркових залозах, очеревині, головному мозку. Пухлинні вогнища у м'яких тканинах або лімфатичних вузлах не є вісцеральними метастазами.

<sup>д</sup>Хоча більшість пацієнтів без симптомів не отримували ХТ, користь щодо виживаності при застосуванні доцетакселу досягається як за наявності, так і за відсутності симптомів. Доцетаксел може бути рекомендований пацієнтам з ознаками швидкого прогресування або вісцеральними метастазами попри відсутність симптомів.

<sup>е</sup>Радій-223 не схвалений до застосування в комбінації з доцетакселом або будь-якою іншою хіміотерапією.

<sup>и</sup>Пацієнти можуть продовжувати лікування за усіма переліченими варіантами. Найкраща підтримувальна терапія може застосовуватися завжди.

<sup>і</sup>Тестування AR-V7 може допомогти у виборі лікування.

<sup>к</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. За можливості рекомендована біопсія метастатичного вогнища.

<sup>л</sup>За наявності вісцеральних метастазів – див. с. 26, дрібноклітинної / нейроендокринної карциноми – див. с. 24.

<sup>м</sup>Пацієнти, які отримували доцетаксел з АДТ із приводу метастатичного кастраційно-наївного РПЗ, можуть повторно отримувати доцетаксел у разі КРРПЗ.

<sup>н</sup>Мітоксантрон із преднізолоном призначають із паліативною метою пацієнтам із симптомами, які не здатні перенести інші варіанти лікування.



## СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ М1 КРРПЗ: АДЕНОКАРЦИНОМА З ВІСЦЕРАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ<sup>В, Г</sup>

### ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ

- Доцетаксел<sup>Б</sup> (категорія 1)
- Ензалутамід<sup>А</sup> (категорія 1)
- Абіратерон<sup>А</sup> із преднізолоном
- Абіратерон<sup>А</sup> із метилпреднізолоном
- Клінічне дослідження
- Мітоксантрон з преднізолоном<sup>Б, З</sup>
- Інша вторинна гормональна терапія<sup>А</sup>

Попередня терапія абіратероном / ензалутамідом<sup>Д, Е, Ж</sup>

Попередня терапія доцетакселом<sup>Е, И</sup>

### ДРУГА ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ

- Доцетаксел<sup>Б</sup> (категорія 1)
- Якщо раніше не призначалися:
  - ▶ Абіратерон<sup>А</sup> із преднізолоном
  - ▶ Абіратерон<sup>А</sup> із метилпреднізолоном
  - ▶ Ензалутамід<sup>А</sup>
  - ▶ Кабазитаксел
  - ▶ Пембролізумаб при високій МСН або дефіциті MMR<sup>Б</sup> (категорія 2В)
  - ▶ Клінічне дослідження
  - ▶ Інша вторинна гормональна терапія<sup>А</sup>
  - ▶ Найкраща підтримувальна терапія
- Абіратерон<sup>А</sup> із преднізолоном (категорія 1)
- Ензалутамід<sup>А</sup> (категорія 1)
- Кабазитаксел<sup>Б</sup> (категорія 1)
- Абіратерон<sup>А</sup> з метилпреднізолоном
- Пембролізумаб<sup>Б</sup> при високій МСН або дефіциті MMR (категорія 2В)
- Клінічне дослідження
- Повторне призначення доцетакселу<sup>Б, Ж</sup>
- Мітоксантрон з преднізолоном<sup>Б, З</sup>
- Інша вторинна гормональна терапія<sup>А</sup>
- Найкраща підтримувальна терапія

### ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ (КАТЕГОРІЯ 2В)

- У разі прогресування<sup>Б, И</sup>
- Якщо раніше не призначалися:
  - ▶ Ензалутамід<sup>А</sup>
  - ▶ Кабазитаксел<sup>Б</sup>
  - ▶ Абіратерон<sup>А</sup> із преднізолоном
  - ▶ Абіратерон<sup>А</sup> із метилпреднізолоном
  - ▶ Мітоксантрон із преднізолоном<sup>Б, З</sup>
  - ▶ Пембролізумаб при високій МСН або дефіциті MMR<sup>Б</sup> (категорія 2В)
- Клінічне дослідження
- Повторне призначення доцетакселу<sup>Б, Ж</sup>
- Інша вторинна гормональна терапія<sup>А</sup>
- Найкраща підтримувальна терапія

<sup>А</sup>Див. «Принципи андрогендеприваційної терапії» (с. 40).

<sup>Б</sup>Див. «Принципи імунотерапії та хіміотерапії» (с. 45).

<sup>В</sup>Вісцеральні метастази – це метастази у печінці, легенях, надниркових залозах, очеревині, головному мозку. Пухлинні вогнища у м'яких тканинах або лімфатичних вузлах не є вісцеральними метастазами.

<sup>Г</sup>Пацієнти можуть продовжувати лікування за усіма переліченими варіантами.

Найкраща підтримувальна терапія може застосовуватися завжди.

<sup>Д</sup>Тестування AR-V7 може допомогти у виборі лікування.

<sup>Е</sup>Дослідження у разі прогресування включають візуалізацію кісток, КТ грудної клітки, КТ або МРТ живота/таза з/без контрастування. За можливості рекомендована біопсія метастатичного вогнища.

<sup>Ж</sup>Пацієнти, які отримували доцетаксел з АДТ із приводу метастатичного кастраційно-наївного РПЗ, можуть повторно отримувати доцетаксел у разі КРРПЗ.

<sup>З</sup>Мітоксантрон із преднізолоном призначають із паліативною метою пацієнтам із симптомами, які не здатні перенести інші варіанти лікування.

<sup>И</sup>Пацієнти, які раніше отримували системну терапію з приводу невісцеральних метастазів, у подальшому мають отримувати іншу терапію, як для пацієнтів із вісцеральними метастазами, залежно від попереднього лікування.

## КЛАСИФІКАЦІЯ AJCC (2017)

### Визначення T, N, M

#### Клінічна T (cT)

- T** – первинна пухлина
- TX** – первинну пухлину оцінити неможливо
- T0** – ознаки первинної пухлини відсутні
- T1** – клінічно безсимптомна пухлина, яка не пальпується і не візуалізується
  - T1a** – при гістологічному дослідженні пухлина виявлена в ≤5% видаленої тканини
  - T1b** – при гістологічному дослідженні пухлина виявлена в >5% видаленої тканини
  - T1c** – пухлина виявлена при тонкогіркової біопсії в одній або обох частках, але не пальпується
- T2** – пухлина пальпується й обмежена ПЗ
  - T2a** – пухлина охоплює половину однієї частки або менше
  - T2b** – пухлина охоплює більше половини однієї частки, але не обидві частки
  - T2c** – пухлина охоплює обидві частки
- T3** – екстрапростатична пухлина, яка не проростає у прилеглі структури і не фіксується до них
  - T3a** – екстракапсулярний ріст (одно- або двобічний)
  - T3b** – інвазія пухлини в сім'яні пухирці
- T4** – крім сім'яних пухирців пухлина фіксується або проростає в інші прилеглі органи: сечовий міхур, зовнішній сфінктер, пряму кишку, м'язи-леватори та/або стінку таза

#### Патологічна T (pT)

- T** – первинна пухлина
- T2** – пухлина обмежена ПЗ
- T3** – екстрапростатичне поширення пухлини
  - T3a** – екстрапростатичне поширення (одно- або двобічне) чи мікроскопічна інвазія шийки сечового міхура
  - T3b** – інвазія пухлини в сім'яні пухирці
- T4** – інвазія сечового міхура, прямої кишки

Примітка: патологічна класифікація для T1 не застосовується. Позитивний хірургічний край має бути позначений дескриптором R1 (залишковий мікроскопічний рак).

- N** – регіонарні лімфатичні вузли
- NX** – наявність метастазів у регіонарних ЛВ оцінити неможливо
- N0** – метастази в регіонарних ЛВ відсутні
- N1** – є метастази в регіонарних ЛВ

- M** – віддалені метастази
- M0** – віддалені метастази відсутні
- M1** – є віддалені метастази
  - M1a** – метастази в ЛВ, що не належать до регіонарних
  - M1b** – метастази в кістках
  - M1c** – метастази іншої локалізації з кістковими метастазами або без них

Примітка: якщо є метастази декількох локалізацій, слід застосовувати більш просунуту категорію.

## ПРОГНОСТИЧНІ ГРУПИ АЈСС

Прогностична група	T	N	M	Рівень ПСА (нг/дл)	Гістологічна група	Гістопатологічний тип																				
Стадія I	cT1a-c	N0	M0	<10	1	Ця класифікація стосується аденокарцином і плоскоклітинних карцином, але не сарком і не перехідноклітинних (уротеліальних) карцином ПЗ; для опису гістологічних варіантів аденокарциноми можна застосовувати такі терміни: муциозна (слизоутворювальна), перснеподібноклітинна, дуктальна (протокова), нейроендокринна (включно з дрібноклітинною) карцинома. Захворювання має бути підтверджене гістологічно																				
	cT2a	N0	M0	<10	1																					
	pT2	N0	M0	<10	1																					
Стадія IIA	cT1a-c	N0	M0	≥10 <20	1		<b>Визначення гістологічної групи (G)</b> Замість системи Глісона сьогодні використовують так звану гістологічну групу																			
	cT2a	N0	M0	≥10 <20	1																					
	pT2	N0	M0	≥10 <20	1																					
	cT2b	N0	M0	<20	1																					
Стадія IIB	cT2c	N0	M0	<20	1			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Гістологічна група</th> <th>Оцінка Глісона</th> <th>Патерн Глісона</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>≤6</td> <td>≤3+3</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>7</td> <td>3+4</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>7</td> <td>4+3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>8</td> <td>4+4, 3+5, 5+3</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>9 або 10</td> <td>4+5, 5+4, 5+5</td> </tr> </tbody> </table>	Гістологічна група	Оцінка Глісона	Патерн Глісона	1	≤6	≤3+3	2	7	3+4	3	7	4+3	4	8	4+4, 3+5, 5+3	5	9 або 10	4+5, 5+4, 5+5
	Гістологічна група	Оцінка Глісона	Патерн Глісона																							
	1	≤6	≤3+3																							
2	7	3+4																								
3	7	4+3																								
4	8	4+4, 3+5, 5+3																								
5	9 або 10	4+5, 5+4, 5+5																								
T1-2	N0	M0	<20	2																						
Стадія IIC	T1-2	N0	M0	<20	3																					
	T1-2	N0	M0	<20	4																					
Стадія IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4																					
Стадія IIIB	T3-4	N0	M0	Будь-який	1-4																					
Стадія IIIC	Будь-яка T	N0	M0	Будь-який	5																					
Стадія IVA	Будь-яка T	N1	M0	Будь-який	Будь-яка																					
Стадія IVB	Будь-яка T	Будь-яка N	M1	Будь-який	Будь-яка																					

Примітка: якщо немає даних щодо одного параметра – рівня ПСА або гістологічної групи, – прогностичну групу визначають за категорією T та другим наявним параметром (тобто рівнем ПСА або гістологічною групою).

### ПРИНЦИПИ ОЦІНЮВАННЯ ОЧІКУВАНОЇ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ

- Оцінювання очікуваної тривалості життя є критично важливим для інформованого прийняття рішення щодо ранньої діагностики та лікування РПЗ.
- Очікувану тривалість життя можна визначити для певних груп чоловіків, але в окремих пацієнтів її оцінювати непросто.
- Для приблизного оцінювання очікуваної тривалості життя можна використовувати таблицю ВООЗ для України (<http://apps.who.int/gho/data/view.main.61740?#>).
- Отриманий показник можна скоригувати відповідно до клінічної оцінки загального стану здоров'я пацієнта:
  - ▶ найкращий кuartиль здоров'я – додати 50%;
  - ▶ найгірший кuartиль здоров'я – відняти 50%;
  - ▶ середні два кuartили здоров'я – поправка не потрібна.

## ПРИНЦИПИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ

### Цілі візуалізації

- Візуалізацію проводять для виявлення та характеризування захворювання з метою вибору оптимального лікування або зміни ведення пацієнта.
- Візуалізаційні дослідження мають виконуватися для підстави найкращих наявних клінічних доказів і не повинні залежати від бізнесових або персональних інтересів провайдера медичної допомоги.
- Різні візуалізаційні техніки здатні оцінювати анатомічні або функціональні параметри.
  - ▶ Техніки анатомічної візуалізації включають традиційну рентгенографію, УЗД, КТ та МРТ.
  - ▶ Техніки функціональної візуалізації включають радіонуклідне сканування скелета, ПЕТ/КТ і такі сучасні методи МРТ, як спектроскопія та ДЗЗ.

### Ефективність візуалізації

- Практична цінність візуалізації в чоловіків із ранніми персистенцією або рецидивом ПСА після РП залежить від групи ризику до операції, патологічної стадії, гістологічної групи, рівня ПСА та ЧППСА після рецидиву. У групах низького та проміжного ризику із низькими післяопераційними рівнями ПСА вірогідність позитивного результату КТ або сканування скелета є дуже низькою.
- Періодичність візуалізації залежить від індивідуального ризику, віку, ЧППСА, оцінки Глісона та загального стану здоров'я.
- У чоловіків без симптомів із рівнем ПСА <10 нг/дл результат традиційного сканування скелета рідко є позитивним. Що коротшим є ЧППСА, то вищим є відносний ризик кісткових метастазів і смерті. Візуалізацію кісток слід проводити частіше при ЧППСА ≤8 міс.

### Традиційна рентгенографія

- Рентгенографія може використовуватися для оцінювання симптомних ділянок скелета, однак вона виявляє кісткові вогнища тільки після втрати або набуття близько 50% мінерального компонента кістки.
- КТ та МРТ можуть бути більш корисними для оцінювання ризику переломів. Ці дослідження дозволяють оцінити ураження кортикального шару точніше, ніж на рентгенограмах, на яких остеобластичні вогнища можуть затінювати ураження кортикального шару.

### Ультразвукове дослідження

- Звичайне УЗД дозволяє оцінювати анатомію, доплерівське УЗД – кровотік.
- Ендоректальне УЗД можна використовувати для контрольованої трансректальної біопсії ПЗ; також воно рекомендується пацієнтам із підозрюваним рецидивом після РП.
- Сучасніші ультразвукові техніки для візуалізації ПЗ і диференціації між РПЗ і простатитом наразі досліджуються.

### Візуалізація скелета

- Термін «сканування скелета», застосований у цих рекомендаціях, відповідає традиційній остеосцинтиграфії з технецієм-99m – радіофармпрепаратом, тропним до кісткової тканини. Накопичення і розподіл технецію реєструють за допомогою гамма-камери із застосуванням звичайної або 3D-візуалізації з ОФЕКТ.
  - ▶ Вогнища підвищеного накопичення вказують на прискорене ремоделювання і можуть свідчити про метастатичну хворобу.
  - ▶ Кісткові метастази можуть бути діагностовані на підставі загального характеру активності радіофармпрепарату або в поєднанні з даними анатомічної візуалізації.
- Сканування скелета показане для первинного обстеження пацієнтів із високим ризиком кісткових метастазів.
- Сканування скелета може застосовуватися для обстеження пацієнтів із персистенцією чи рецидивом ПСА після РП, а також пацієнтів із підвищенням вмісту ПСА або позитивним ПРД після РП, якщо хворий є кандидатом на додаткову локальну або системну терапію.

- Сканування скелета допомагає моніторувати мРПЗ для визначення клінічної користі від системної терапії. Утім, нові вогнища, виявлені при першому скануванні після РП, не завжди свідчать про прогресування.
- Нові вогнища при зниженні рівня ПСА та/або відповіді м'яких тканин і за відсутності посилення болю у цьому місці можуть вказувати на ефект лікування (так званий flare-феномен; від англ. flare – спалах) або остеобластичну реакцію загоєння. Через це, щоб підтвердити справжнє прогресування, необхідно виконати повторне сканування через 8-12 тижнів; поява додаткових нових вогнищ свідчить на користь прогресування. За відсутності змін на сканограмах доцільно продовжувати лікування. Flare-феномен зустрічається доволі часто, особливо на початку гормональної терапії, і спостерігається приблизно у половини пацієнтів, які отримують більш сучасні препарати, як-от ензалутамід та абіратерон. Подібні феномени також можуть існувати при застосуванні інших методів візуалізації, зокрема КТ і ПЕТ/КТ.
- Сканування скелета й візуалізацію м'яких тканин (КТ або МРТ) у чоловіків із мРПЗ або неметастатичним РПЗ, який прогресує, можна проводити регулярно під час системної терапії для оцінювання її клінічної користі.
- Сканування скелета слід виконувати за появи симптомів, а також через кожні 6-12 міс для моніторингу АДТ. Потреба у візуалізації м'яких тканин залишається не визначеною. При КРРПЗ сканування проводять з інтервалами 8-12 тижнів.
- ПЕТ/КТ для виявлення метастатичної хвороби при М0 КРРПЗ.
  - ▶ ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ із F-18 фторидом натрію для виявлення кісткових метастазів є більш чутливим, але менш специфічним методом, ніж стандартне сканування скелета.
  - ▶ У разі сумнівних результатів сканування скелета можна виконати звичайну рентгенографію, КТ, МРТ, ПЕТ/КТ з F-18 фторидом натрію, ПЕТ/КТ чи ПЕТ/МРТ з C-11 холіном або ПЕТ/КТ чи ПЕТ/МРТ з F-18 флуцикловіном.
- Більш раннє виявлення метастатичної хвороби може призвести до більш раннього призначення новіших і дорожчих препаратів, що не обов'язково покращить онкологічні результати та загальну виживаність.

### Комп'ютерна томографія

- КТ забезпечує високий рівень анатомічної деталізації та може виявляти макроскопічну екстракапсулярну хворобу, метастази в ЛВ та вісцеральні метастази.
- КТ загалом недостатньо для оцінювання ПЗ.
- КТ можна виконувати з пероральним або внутрішньовенним введенням контрастної речовини або без нього; техніка КТ має бути оптимізована для отримання максимальної діагностичної користі за мінімальної дози опромінення.
- КТ можна застосовувати для оцінювання таза та/або черевної порожнини під час первинного обстеження, а також як складову обстеження в разі рецидиву чи прогресування.

### Магнітно-резонансна томографія

- Перевагами МРТ є високе контрастування і характеризування м'яких тканин, отримання мультипараметричних зображень, можливість мультипланарної реконструкції, сучасні обчислювальні методи для оцінювання функції.
  - ▶ МРТ можна виконувати з внутрішньовенним введенням контрастної речовини або без нього.
  - ▶ Роздільну здатність МРТ-зображень таза можна підвищити за допомогою ендоректальної фольги.
- Стандартні техніки МРТ можна застосовувати для оцінювання таза та/або черевної порожнини під час первинного обстеження, а також як складову обстеження в разі рецидиву чи прогресування.
- МРТ можна застосовувати для обстеження пацієнтів із персистенцією або рецидивом ПСА після РП, а також пацієнтів із підвищенням вмісту ПСА чи позитивним ПРД після РП, якщо хворий є кандидатом на додаткову локальну або системну терапію. Ф'южн-біопсія (біопсія з одночасним МРТ- та УЗД-контролем) може покращувати виявлення менш диференційованих (гістологічна група  $\geq 2$ ) карцином.
- Мультипараметричну МРТ можна використовувати для стадіювання і характеризування РПЗ.

- мпМРТ можна використовувати для точнішої стратифікації ризику в чоловіків, які перебувають під активним наглядом. Крім того, за допомогою мпМРТ можна виявляти об'ємний і низькодиференційований РПЗ (гістологічна група  $\geq 2$ ) та екстракапсулярне поширення пухлини. Для оцінювання ЛВ таза мпМРТ є еквівалентною КТ.

### Позитронно-емісійна томографія

- ПЕТ/КТ із F-18 фтордезоксиглюкозою не варто рутинно застосовувати для стадіювання РПЗ через обмежену доказову базу.
  - Для стадіювання малооб'ємного рецидивного або метастатичного РПЗ сьогодні все частіше використовують ПЕТ/КТ та ПЕТ/МРТ з іншими трейсерами (крім ФДГ).
  - ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ для виявлення біохімічно рецидивного РПЗ.
    - ▶ ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ з C-11 холіном чи F-18 флуцикловіном можна використовувати для виявлення малооб'ємних вогнищ у м'яких тканинах і кістках.
    - ▶ Через високу частоту хибнопозитивних результатів за можливості рекомендується гістологічне підтвердження.
    - ▶ Істотною проблемою залишається значна варіабельність обладнання, протоколів та інтерпретації результатів ПЕТ/КТ і ПЕТ/МРТ у різних закладах, що ускладнює оцінювання клінічної користі.
    - ▶ Дані ПЕТ/КТ і ПЕТ/МРТ можуть змінити лікування, але не змінюють онкологічний результат.
- ▶ Коли пацієнти із найгіршим прогнозом переходять у групу вищого ризику, середній результат в обох групах ризику покращується, навіть якщо лікування не впливає на хворобу. Цей феномен відомий як ефект Уїлла Роджерса, коли кращий результат в обох групах хибно пов'язується із покращеним лікуванням, хоча насправді є наслідком точнішого оцінювання ризику. Приміром, певну частку пацієнтів із M0 за даними сканування скелета після ПЕТ/КТ з F-18 фторидом натрію можна класифікувати як M1b («міграція між стадіями»). При цьому навіть за відсутності будь-яких змін в ефективності терапії загальна виживаність у групах M1b та M0 покращиться. У рандомізованих клінічних дослідженнях, у яких до доцетакселу додавали абіратерон, визначення захворювання як M0 або M1 ґрунтувалося на даних КТ і традиційного сканування скелета. Результати свідчать, що при M1 покращувалася загальна виживаність, тоді як при M0 – лише виживаність без прогресування. Отже, деякі пацієнти із захворюванням M1, визначеним за допомогою ПЕТ/КТ з F-18 фторидом натрію, не отримають користі від більш інтенсивної терапії, застосованої в цих дослідженнях, і натомість будуть мати таку саму загальну виживаність у разі призначення менш інтенсивної (як при M0) терапії. Щоб довести терапевтичну користь від зміни терапії на підставі міграції у вищу стадію, необхідні ретельно сплановані клінічні дослідження із належним стадіюванням пацієнтів.

### ПРИНЦИПИ АКТИВНОГО НАГЛЯДУ Й СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Експерти NCCN залишаються стурбованими стосовно проблем із гіпердіагностикою та надмірним лікуванням РПЗ. Пацієнтам і лікарям (урологам, радіаційним онкологам, медичним онкологам, лікарям первинної ланки) варто розглядати активний нагляд з урахуванням ретельного оцінювання профілю ризику РПЗ, віку та загального стану здоров'я пацієнта.
- У рекомендаціях NCCN є окремі поняття «активний нагляд» і «спостереження». Обидва передбачають моніторинг не частіше ніж через кожні 6 міс, але активний нагляд може включати біопсію ПЗ. Ознаки прогресування захворювання в пацієнтів, які перебували під активним наглядом, свідчать про необхідність швидкого проведення потенційно радикальної (тобто із намаганням вилікування) терапії, натомість пацієнтів під спостереженням продовжують моніторувати до появи симптомів або моменту, коли поява симптомів є невідвратною (наприклад, у разі підвищення рівня ПСА >100 нг/дл), з подальшою паліативною АДТ.
- Активний нагляд є переважною опцією для чоловіків із РПЗ дуже низького ризику з очікуваною тривалістю життя  $\geq 20$  років і чоловіків із РПЗ низького ризику з очікуваною тривалістю життя  $\geq 10$  років. Спостереження є переважною опцією для чоловіків із РПЗ низького ризику з очікуваною тривалістю життя <10 років.
- Пацієнти з РПЗ проміжного сприятливого ризику також можуть перебувати під активним наглядом. Активний нагляд передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю провести радикальну терапію в разі прогресування.
- Ознаками прогресування можуть бути:
  - ▶ виявлення РПЗ 4 або 5 гістологічної групи у повторюваних біопсіях;
  - ▶ виявлення РПЗ у більшій кількості або більшому об'ємі біоптатів.
- Спостереження передбачає активний моніторинг перебігу захворювання з готовністю призначати паліативну терапію в разі розвитку симптомів або високої вірогідності їх появи (за результатами клінічного огляду або ПСА-тестування).
- Пацієнти з клінічно локалізованим РПЗ, які є кандидатами на радикальну терапію й обрали активний нагляд, мають проходити регулярні обстеження. Останнє має бути більш ретельним у молодших чоловіків. Обстеження повинно включати:
  - ▶ мпМРТ та/або біопсію ПЗ для підтвердження можливості активного нагляду;
  - ▶ визначення рівня ПСА не частіше ніж через кожні 6 міс (якщо немає клінічних показань);
  - ▶ ПРД не частіше ніж через кожні 12 міс (якщо немає клінічних показань);
  - ▶ повторну біопсію ПЗ не частіше ніж через кожні 12 міс (якщо немає клінічних показань);
  - ▶ повторну мпМРТ не частіше ніж через кожні 12 міс (якщо немає клінічних показань);
  - ▶ тонкоголкову біопсію ПЗ необхідно повторити через 6 міс після встановлення діагнозу, якщо при первинній біопсії було отримано <10 стовпчиків тканини й результати дослідження суперечливі (приміром, пухлина пальпується не на боці позитивної біопсії);
  - ▶ ф'южн-біопсія (під контролем МРТ-УЗД) може покращувати виявлення менш диференційованих (гістологічний ступінь  $\geq 2$ ) карцином;
  - ▶ повторна біопсія ПЗ рекомендується у разі зміни результатів ПРД, підвищення агресивності захворювання за даними МРТ або зростання рівня ПСА; утім жоден параметр не є достовірним маркером прогресування;
  - ▶ повторну біопсію ПЗ для оцінювання прогресування слід проводити не частіше ніж 1 раз на рік. Повторні біопсії не показані пацієнтам під спостереженням та/або з очікуваною тривалістю життя <10 років;
  - ▶ ЧППСА не є надійним маркером прогресування захворювання, яке залишається виліковним.



- Переваги активного нагляду:
  - ▶ приблизно 2/3 чоловіків – кандидатів на активний нагляд уникнуть лікування;
  - ▶ уникнення можливих побічних ефектів радикального лікування, яке може бути зайвим;
  - ▶ потенційний менший негативний вплив на якість життя й повсякденну активність;
  - ▶ зниження ризику зайвого лікування невеликих індолентних карцином.
- Недоліки активного нагляду:
  - ▶ Вірогідність пропущеної можливості вилікування (хоча й дуже низька).
  - ▶ Приблизно 1/3 чоловіків потребуватимуть лікування, хоча його затримка не впливає на частоту вилікування.
  - ▶ Можуть бути необхідні періодичні мпМРТ та біопсії ПЗ.
- Переваги спостереження:
  - ▶ Уникнення можливих побічних ефектів зайвого радикального лікування та раннього початку та/або продовження АДТ.
- Недоліки спостереження:
  - ▶ Ризик затримки сечі та патологічних переломів за відсутності попередніх симптомів або підвищення рівня ПСА.

## ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

- Для лікування локалізованого РПЗ рекомендовано застосовувати висококонформні техніки ПТ.
  - Фотонна або протонна ДПТ є ефективними для висококонформної ПТ, забезпечують подібний біохімічний контроль і характеризуються однаковим профілем віддалених побічних ефектів.
  - У чоловіків із РПЗ проміжного, високого й дуже високого ризику додання бустерної брахітерапії до ДПТ + АДТ покращує біохімічний контроль порівняно лише з ДПТ + АДТ, але має вищу токсичність.
  - Оптимально точність ПТ слід верифікувати шляхом щоденної локалізації ПЗ із застосуванням КТ, УЗД, імплантованих маркерів або електромагнітного таргетування / трекінгу. Для кращої іммобілізації ПЗ можна використовувати ендоректальні балони. Периректальні спейсери можна застосовувати у випадках, коли вищезазначених методів недостатньо для покращення частоти онкологічного виликування та/або зменшення побічних ефектів через анатомічну геометрію чи інші фактори, пов'язані з пацієнтом, як-от застосування лікарських препаратів і супутні захворювання. У пацієнтів з явною інвазією у пряму кишку або макроскопічною пухлиною Т3 із заднім поширенням периректальні спейсери застосовувати не можна.
  - Залежно від клінічного сценарію можна використовувати різні режими ПТ (див. с. 38). У чоловіків із РПЗ проміжного та високого ризику ескалація дози дозволяє забезпечити найкращий біохімічний контроль.
  - Стереотаксична ПТ може застосовуватися у закладах, які мають відповідну технологію та досвід.
  - Моделювання БЕД із лінійно-квадратичним рівнянням може бути неточним при екстремально гіпофракційованій ПТ.
  - Брахітерапія:
    - ▶ у пацієнтів з дуже об'ємним або дуже малим РПЗ, симптомами обструкції сечі (високий бал за шкалою IPSS) або ТУРП в анамнезі імплантатія є складнішою і супроводжується підвищеним ризиком виникнення побічних ефектів. Для зменшення ПЗ до прийнятних розмірів можна використовувати неoad'ювантну АДТ, але це може підвищувати токсичність; крім того, у деяких чоловіків розміри ПЗ не зменшуються. Отже, необхідно зважувати очікувану користь і потенційні побічні ефекти АДТ.
  - Для документування якості встановлення низькодозового імплантату необхідно проводити післяімплантаційну дозиметрію.
- ### Радикальна ПТ залежно від групи ризику
- Дуже низький ризик:
    - ▶ чоловікам із РПЗ дуже низького ризику рекомендується активний нагляд.
  - Низький ризик:
    - ▶ чоловікам із РПЗ низького ризику рекомендується активний нагляд;
    - ▶ профілактичне опромінення ЛВ не слід застосовувати рутинно. Те саме стосується АДТ й антиандрогенної терапії.
  - Проміжний сприятливий ризик:
    - ▶ профілактичне опромінення ЛВ, АДТ й антиандрогенну терапію не слід застосовувати рутинно. Профілактичне опромінення ЛВ та/або АДТ можуть бути доцільними, якщо додаткове оцінювання ризику свідчить про агресивну поведінку пухлини.
  - Проміжний несприятливий ризик:
    - ▶ профілактичне опромінення ЛВ може бути доцільним, якщо додаткове оцінювання ризику свідчить про агресивну поведінку пухлини. АДТ є необхідною, крім випадків, коли додаткове оцінювання ризику свідчить про менш агресивну поведінку пухлини або є протипоказання. Тривалість АДТ можна зменшити, якщо вона проводиться з ДПТ або брахітерапією. Брахітерапія в комбінації з АДТ (без ДПТ) або стереотаксична ПТ у комбінації з АДТ можуть застосовуватися у випадках, коли більш тривалі курси ДПТ створюватимуть медичні чи соціальні труднощі.
  - Високий ризик:
    - ▶ можна проводити профілактичне опромінення ЛВ. АДТ призначають в усіх випадках, крім наявності медичних протипоказань. Тривалість АДТ можна зменшити, якщо вона проводиться з ДПТ або брахітерапією. Брахітерапія в комбінації з АДТ (без ДПТ) або стереотаксична ПТ у комбінації з АДТ можуть застосовуватися у випадках, коли більш тривалі курси ДПТ створюватимуть медичні чи соціальні труднощі.

- **Дуже високий ризик:**
    - ▶ рекомендується профілактичне опромінення ЛВ. АДТ призначають в усіх випадках, крім наявності медичних протипоказань.
  - **Регіонарне захворювання:**
    - ▶ профілактичне опромінення ЛВ є необхідним. Якщо параметри гістограми «доза-об'єм» дозволяють, на ділянки клінічно позитивних ЛВ слід застосовувати ескалацію дози. АДТ призначають в усіх випадках, крім наявності медичних протипоказань; до АДТ можна додавати абіратерон із преднізолоном або абіратерон із метилпреднізолоном (категорія 2В).
  - **Малооб'ємний метастатичний РПЗ:**
    - ▶ ПТ на ділянку ПЗ може застосовуватися в пацієнтів із малооб'ємним кастраційно-наївним метастатичним РПЗ, які не мають протипоказань. АДТ призначають в усіх випадках, крім наявності медичних протипоказань;
    - ▶ ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази STAMPEDE, в якому 2061 пацієнта рандомізували з метою призначення стандартної системної терапії з/без ПТ на ділянку первинної пухлини. У загальній когорті додавання ПТ значно покращило виживаність без прогресування, але не вплинуло на загальну виживаність. У підгрупі пацієнтів із малооб'ємним захворюванням застосування ПТ асоціювалося зі значним покращенням обох показників;
    - ▶ при застосуванні ПТ на ділянку первинної пухлини велику значимість має мінімізація токсичності;
    - ▶ не відомо, чи покращує результати опромінення регіонарних ЛВ додатково до ПТ на ділянку первинної пухлини; цей підхід рекомендується використовувати в умовах клінічних досліджень;
    - ▶ ескалація дози понад еквіваленти БЕД, застосовані в дослідженні STAMPEDE (55 Гр у 20 фракціях або 6 Гр у 6 фракціях), не рекомендована через підвищення токсичності без покращення загальної виживаності;
    - ▶ брахітерапія не рекомендується поза клінічними дослідженнями через невстановлені ефективність і безпеку в цій популяції пацієнтів.
  - **Великооб'ємний метастатичний РПЗ:**
    - ▶ у чоловіків із великооб'ємним метастатичним захворюванням ПТ на ділянку пухлини можна застосувати винятково з паліативною метою (в інших випадках – лише в умовах клінічних досліджень);
    - ▶ ця рекомендація ґрунтується на результатах двох рандомізованих досліджень HORRAD та STAMPEDE, в жодному з яких не було продемонстровано покращення загальної виживаності при додаванні до стандартної системної терапії ПТ на ділянку первинної пухлини.
- Брахітерапія в разі прогресування захворювання після попередньої ПТ**
- Постійна низькодозова або тимчасова високодозова брахітерапія є варіантами лікування патоморфологічно верифікованого локального рецидиву після ДПТ або брахітерапії. Пацієнти повинні пройти рестадіювання із використанням візуалізаційних досліджень для виключення N1 та M1. Пацієнтів слід інформувати, що сольовидж-брахітерапія значно підвищує вірогідність урологічних, сексуальних і кишкових побічних ефектів порівняно з первинною брахітерапією.
- Променева терапія після простатектомії**
- Із метою індивідуалізації лікування рекомендовано застосовувати номограми і враховувати вік пацієнта, супутні захворювання, клінічну й патоморфологічну інформацію. Наявні докази свідчать на користь ад'ювантної або сольовидж-ПТ у більшості пацієнтів, які мають несприятливі ознаки або такі рівні ПСА, що визначаються, і водночас не мають дисемінованого захворювання.
  - Персистенція або рецидив рівня ПСА після РП є показаннями до сольовидж-ПТ. Лікування є більш ефективним, якщо початкові рівні ПСА є низькими, а ЧППСА – довгим.
  - Рекомендованими дозами для ад'ювантної або сольовидж-ПТ після РП є 64-72 Гр зі стандартним фракціюванням. У разі макроскопічного рецидиву, підтвердженого біопсією, можуть потребуватися вищі дози.
  - У проспективному рандомізованому дослідженні RTOG 9601 дистанційна сольовидж-ПТ із антиандрогенною терапією (бікалутамід 150 мг/добу протягом 2 років) покращувала загальну виживаність і виживаність без метастазів порівняно лише з ПТ. У проспективному рандомізованому дослідженні GETUG-16 дистанційна ПТ з АДТ (6 міс) зменшувала частоту біохімічного та клінічного прогресування захворювання через 5 років порівняно лише з ПТ.

- Сучасні техніки візуалізації можуть допомогти зафіксувати пухлинні вогнища при низьких рівнях ПСА (від 0,5 нг/дл).
- Номограми і тканинні молекулярні тести можна використовувати для прогнозування ризику розвитку метастазів і РПЗ-специфічної смертності в чоловіків із несприятливими ознаками після РП.
- Цільові обсяги для ПТ можуть включати ложе простати або весь малий таз (на розсуд лікаря).

### Олігометастатична й паліативна ПТ

- 8 Гр як однократна доза є так само ефективними для зменшення вираженості болю в будь-якому кістковому вогнищі, як і триваліші курси ПТ, але частота повторного лікування є вищою.
- Біль у разі поширених кісткових метастазів можна полегшувати за допомогою стронцію-89 або самарію-153 з фокальною ДПТ або без неї.
- При олігометастатичному захворюванні, коли надійний локальний контроль є бажаним, можна застосовувати стереотаксичну ПТ.
- ПТ на ділянку первинної пухлини в чоловіків із метастатичним РПЗ можна застосовувати для зменшення обструкції, викликані пухлиною. Залежно від клінічного сценарію можна використовувати радикальні режими ДПТ або традиційні паліативні режими (наприклад, 30 Гр у 10 фракціях або 37,5 Гр у 15 фракціях).

### Радіофармацевтична терапія

- Радій-223 – джерело альфа-випромінювання, радіофармпрепарат, який може продовжувати виживаність чоловіків із КРРПЗ із симптомними кістковими метастазами, але без вісцеральних метастазів. Радій-223 як монотерапія не впливає на виживаність пацієнтів із вісцеральними метастазами або масивним ураженням ЛВ (>3-4 см). Радій-223 відрізняється від радіофармпрепаратів – джерел бета-випромінювання, як-от самарій-153 та стронцій-89, які є паліативними і не мають переваг щодо виживаності. Радій-223 викликає розриви дволанцюгової ДНК і має короткий радіус активності. Гематологічна токсичність 3-4 ступеня розвивається рідко (нейтропенія – 2%, тромбоцитопенія – 3%, анемія – 6%).
- Радій-223 призначають внутрішньовенно 1 раз на місяць упродовж 6 міс.
- Перед введенням першої дози пацієнт повинен мати абсолютний рівень нейтрофілів  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  і гемоглобіну  $\geq 100 \text{ г/л}$ .
- Перед введенням наступних доз пацієнт повинен мати абсолютний рівень нейтрофілів  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  і тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  (відповідно до інструкції для застосування; на практиці ці рівні можуть бути надто низькими). Радій-223 слід відмінити, якщо гематологічні показники не відновилися до вказаних рівнів після 6-8-тижневої затримки.
- Негематологічні побічні ефекти зазвичай є легкими та включають нудоту, діарею і блювання. Ці симптоми можуть виникати через те, що радій-223 має переважно кишкову екскрецію.
- Радій-223 не призначений для застосування в комбінації з хіміотерапією через потенційну адитивну мієлосупресію.
- Одночасне застосування деносумабу або золедронові кислоти не впливає на позитивні ефекти радіо-223 стосовно виживаності.

Режими ПТ, які продемонстрували прийнятні ефективність і токсичність. Оптимальний режим для кожного пацієнта вимагає оцінювання супутніх захворювань, симптомів порушення сечовипускання і токсичності лікування. Інші режими можуть бути застосовані за умови відповідності онкологічним принципам і врахування БЕД.

Режим для радикальної терапії	Група ризику NCCN					
	Дуже низький <sup>a</sup>	Низький <sup>a</sup>	Проміжний сприятливий	Проміжний несприятливий	Високий або дуже високий <sup>b</sup>	N1
<b>Дистанційна ПТ</b>						
72-80 Гр фракціями по 2 Гр	✓	✓	✓	✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1,5-3 роки АДТ	✓ + АДТ
75,6-81,0 Гр фракціями по 1,8 Гр	✓	✓	✓	✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1,5-3 роки АДТ	✓ + АДТ
70,2 Гр фракціями по 2,7 Гр	✓	✓	✓	✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1,5-3 роки АДТ	✓ + АДТ
70 Гр фракціями по 2,5 Гр	✓	✓	✓	✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1,5-3 роки АДТ	✓ + АДТ
60 Гр фракціями по 3 Гр	✓	✓	✓	✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1,5-3 роки АДТ	✓ + АДТ
51,6 Гр фракціями по 4,3 Гр	✓	✓	✓			
37 Гр фракціями по 7,4 Гр	✓	✓	✓			
40 Гр фракціями по 8 Гр	✓	✓	✓			
36,25 Гр фракціями по 7,25 Гр	✓	✓	✓			
<b>Брахітерапія (у вигляді монотерапії)</b>						
Імплантат із йодом-125, 110-115 Гр	✓	✓	✓			
Імплантат із паладієм-103, 125 Гр	✓	✓	✓			
Імплантат із цезієм, 115 Гр	✓	✓	✓			
HDR 27 Гр, 13,5 Гр у 2 імплантатах	✓	✓	✓			
HDR 38 Гр, 9,5 Гр 2 р/день у 2 імплантатах	✓	✓	✓			
<b>Поєднана ДПТ та брахітерапія (ДПТ 45,0-50,4 Гр фракціями по 1,8-2,0 Гр, якщо не зазначено інше)</b>						
Імплантат із йодом-125, 110-115 Гр				✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1-3 роки АДТ	
Імплантат із паладієм-103, 90-100 Гр				✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1-3 роки АДТ	
Імплантат із цезієм, 85 Гр				✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1-3 роки АДТ	
HDR 21,5 Гр, 10,75 Гр × 2				✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1-3 роки АДТ	
ДПТ 37,5 Гр фракціями по 2,5 Гр + HDR 12-15 Гр однократно				✓ ± 4 міс АДТ	✓ + 1-3 роки АДТ	

<sup>γ</sup> означає, що режим може бути застосований, якщо призначена ПТ.

<sup>a</sup> Активний нагляд є переважною опцією в чоловіків із дуже низьким ризиком та очікуваною тривалістю життя ≥20 років, а також у чоловіків із низьким ризиком і очікуваною тривалістю життя ≥10 років.

<sup>b</sup> За високої вірогідності метастазів у ЛВ можна застосовувати профілактичне опромінення ЛВ.

## ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

### Дисекція тазових лімфатичних вузлів

- Розширена ДТЛВ виявляє метастази приблизно вдвічі частіше порівняно з обмеженою ДТЛВ. Розширена ДТЛВ забезпечує більш повне стадіювання і може сприяти повному одужанню деяких чоловіків із мікроскопічними метастазами; отже, при виконанні ДТЛВ перевагу має розширена процедура.
- Розширена ДТЛВ передбачає видалення всієї тканини з лімфатичного вузла в ділянці, обмеженій зовнішньою клубовою веною спереду, бічною стінкою таза латерально, стінкою сечового міхура медіально, тазовим дном ззаду, зв'язкою Купера дистально та внутрішньою клубовою артерією проксимально.
- ДТЛВ можна не виконувати в пацієнтів із вірогідністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів <2%, хоча деякі хворі з метастазами в лімфатичних вузлах будуть пропущені.
- ДТЛВ можна виконувати відкритим, лапароскопічним або роботизованим способом.

### Радикальна простатектомія

- РП є відповідним методом лікування для будь-яких пацієнтів із клінічно локалізованим і таким, що можна повністю видалити хірургічно, РПЗ, які мають очікувану тривалість життя  $\geq 10$  років і не мають тяжкої супутньої патології, за якої планова операція протипоказана.
- Найкращі результати зазвичай забезпечують хірурги із високою хірургічною активністю, які працюють у центрах із великим потоком пацієнтів.
- РП часто виконують лапароскопічним або роботизованим способом. Якщо ці методи застосовуються досвідченими хірургами, вони забезпечують результати, подібні до таких у разі відкритого втручання.
- РП може супроводжуватися значною крововтратою, яку можна зменшити шляхом ретельного контролю дорсального венозного комплексу і перипростатичних судин. Лапароскопічні та роботизовані операції зазвичай призводять до меншої крововтрати.
- Зберігаючи уретру за межами верхівки ПЗ і уникаючи пошкодження дистального сфінктера, можна значно поліпшити шанси на відновлення контролю над сечовипусканням після операції. Стриктри аностомозу підвищують віддалений ризик нетримання сечі.
- Відновлення еректильної функції прямо залежить від віку пацієнта на момент РП, еректильної функції до операції та ступеня збереження кавернозних нервів. Заміщення видалених нервів нервовими імплантатами є неефективним. Раннє відновлення ерекції може покращити віддалений результат.
- В окремих пацієнтів з локальним рецидивом РПЗ, який розвинувся після ДПТ, брахі- або кріотерапії, РП може використовуватися за відсутності метастазів, однак у таких випадках хірургічне лікування супроводжується високим ризиком ускладнень (нетримання сечі, втрата ерекції, стриктура аностомозу), і операцію мають виконувати хірурги з великим досвідом подібних втручань.

## ПРИНЦИПИ АНДРОГЕНДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

- Неoad'ювантна АДТ перед РП поза клінічними дослідженнями настійно не рекомендується.
  - АДТ не слід застосовувати як монотерапію при клінічно локалізованому РПЗ, крім випадків, коли є протипоказання до радикальної локальної терапії (наприклад, очікувана тривалість життя  $\leq 5$  років, супутні захворювання). У таких випадках АДТ може бути прийнятною альтернативою, якщо пацієнт належить до групи високого або дуже високого ризику.
  - Призначення АДТ до, під час та/або після ПТ (неoad'ювантна, одночасна та/або ад'ювантна АДТ) подовжує виживаність. Для АДТ можна застосовувати:
    - ▶ агоніст ГнРГ у монотерапії (гозерелін, гістерелін, лейпрорелін, трипторелін);
    - ▶ агоніст ГнРГ + антиандроген I покоління (нілутамід, флутамід, бікалутамід);
    - ▶ антагоніст ГнРГ (дегарелікс).
  - В усіх короткострокових (4-6 міс) і довгострокових (2-3 роки) дослідженнях неoad'ювантної, одночасної та/або ад'ювантної АДТ використовували повну андрогенну блокаду. Доцільність додавання антиандрогена потребує подальшого вивчення.
  - У найбільшому дослідженні, в якому застосовували монотерапію антиандрогеном бікалутамідом у високій дозі (150 мг), було продемонстровано відстрочення рецидиву, але виживаність не покращувалася.
- Абіратерон із преднізолоном можна призначати в дозі 250 мг/добу після сніданку з низьким вмістом жирів як альтернативу дозі 1000 мг/день після нічного голодування. Збереження коштів при застосуванні цієї схеми може зменшити «фінансову токсичність» і покращити комплаєнс (Szmulewitz R.Z., Peer C.J., Ibraheem A. et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2018; 36: 1389-1395).
  - Варіантами АДТ як єдиного лікування або в комбінації з абіратероном є:
    - ▶ орхіектомія;
    - ▶ агоніст ГнРГ у монотерапії (гозерелін, гістерелін, лейпрорелін, трипторелін);
    - ▶ агоніст ГнРГ + антиандроген I покоління (нілутамід, флутамід, бікалутамід);
    - ▶ антагоніст ГнРГ дегарелікс (категорія 2B);
    - ▶ орхіектомія + абіратерон;
    - ▶ агоніст ГнРГ + абіратерон;
    - ▶ агоніст ГнРГ + абіратерон.
  - У рандомізованому дослідженні в чоловіків, у яких після РП були виявлені метастази в ЛВ, негайне і безперервне призначення АДТ значно покращувало загальну виживаність порівняно з такою в чоловіків, яким АДТ призначали відстрочено. Отже, таким пацієнтам відразу після операції рекомендовані агоніст ГнРГ, антагоніст ГнРГ (категорія 2B для антагоніста ГнРГ) або орхіектомія. Багато з побічних ефектів безперервної АДТ є кумулятивними у міру продовження лікування.

### АДТ при регіонарному (N1M0) РПЗ

- Пацієнти з N1M0 РПЗ та очікуваною тривалістю життя  $>5$  років можуть отримувати ДПТ і неoad'ювантну, одночасну або ад'ювантну АДТ (так само, як пацієнти з N0M0) або в них можна застосовувати лише АДТ з абіратероном чи без нього. Абіратерон слід призначати в комбінації з кортикостероїдом (преднізолон 5 мг перорально 1 раз на день або метилпреднізолон 4 мг перорально 2 рази на день залежно від лікарської форми абіратерону; категорія 2B для комбінації абіратерону й метилпреднізолону). Абіратерон з тим чи іншим кортикостероїдом не слід призначати після прогресування на тлі застосування абіратерону з іншим кортикостероїдом.

### АДТ при M0 персистенції / рецидиві ПСА після РП або ДПТ

#### (АДТ при M0 кастраційно-наївному РПЗ)

- Вибір моменту призначення АДТ у пацієнтів, у яких єдиною ознакою раку після радикального лікування є підвищення вмісту ПСА, залежить від швидкості підвищення рівня ПСА, тривоги пацієнта, короткострокових і віддалених побічних ефектів АДТ, а також супутніх захворювань пацієнта.
- Більшість пацієнтів мають хороший 15-річний прогноз; останній залежить від абсолютного рівня ПСА, швидкості зміни концентрації ПСА (ЧППСА), первинної стадії та гістологічного ступеня, а також рівня ПСА на момент радикального лікування.

- Більш рання АДТ може бути кращою, ніж відстрочена АДТ, хоча визначення ранньої і відстроченої АДТ (тобто рівень ПСА) залишається суперечливим. Оскільки користь від більш ранньої АДТ не встановлена остаточно, лікування має бути індивідуалізованим. Пацієнтам з коротшим ЧППСА (або швидким зростанням рівня ПСА) і значною очікуваною тривалістю життя рекомендована більш рання АДТ.
- Деякі пацієнти після персистенції або рецидиву ПСА є кандидатами на сальвадж-терапію. Див. с. 20.
- Чоловіки старшого віку з подовженим ЧППСА (>12 міс) є кандидатами на спостереження.
- Чоловікам, які обрали АДТ, рекомендована інтермітивна АДТ. У дослідженні III фази було продемонстровано, що інтермітивна АДТ не поступається безперервній щодо виживаності, але забезпечує кращу якість життя. Підвищення ризику смерті від РПЗ на 7% у групі інтермітивної АДТ урівноважувалося вищою смертністю не від РПЗ у групі безперервної АДТ. Аналіз підгруп показав, що серед пацієнтів із РПЗ гістологічної групи 4 або 5 у групі безперервної АДТ медіана загальної виживаності була на 14 міс довшою (8 років), ніж у групі інтермітивної АДТ (6,8 року).
- Варіантами АДТ є:
  - ▶ M0 персистенція / рецидив рівня ПСА після РП:
    - ◊ ДПТ ± неоад'ювантна, одночасна та/або ад'ювантна АДТ;
  - ▶ M0 персистенція / рецидив ПСА після ДПТ (негативний результат ТУРП-біопсії) або M0 персистенція / рецидив рівня ПСА після прогресування на тлі сальвадж-ДПТ:
    - ◊ орхіектомія;
    - ◊ агоніст ГнРГ у монотерапії (гозерелін, гістерелін, лейпрорелін, трипторелін);
    - ◊ агоніст ГнРГ + антиандроген I покоління (нілутамід, флутамід, бікалутамід);
    - ◊ антагоніст ГнРГ дегарелікс.

### АДТ при метастатичному кастраційно-наївному РПЗ

- АДТ є золотим стандартом для чоловіків із метастатичним РПЗ.
- У дослідженні III фази не вдалося продемонструвати, що інтермітивна АДТ є принаймні такою ж ефективною щодо виживаності, як і безперервна АДТ. Проте такі показники якості життя, як еректильна функція та психічне здоров'я, після 3 міс лікування були кращими в групі інтермітивної АДТ порівняно з групою безперервної АДТ.
- У трьох метааналізах рандомізованих контрольованих досліджень не було продемонстровано різниці щодо виживаності між інтермітивною та безперервною АДТ.
- При застосуванні інтермітивної АДТ необхідний ретельний моніторинг із періодичним визначенням рівня ПСА і, можливо, візуалізаційними дослідженнями, особливо під час перерви в лікуванні; при виявленні ознак прогресування пацієнту може знадобитися переведення на безперервну АДТ.
- Варіантами лікування для чоловіків із M1 кастраційно-наївним РПЗ є:
  - ▶ орхіектомія ± доцетаксел;
  - ▶ агоніст ГнРГ (гозерелін, гістерелін, лейпрорелін, трипторелін) ± доцетаксел (за наявності метастазів у кістках, які утримують масу тіла, для запобігання сплеску тестостерону необхідно додати антиандроген I покоління протягом ≥7 днів);
  - ▶ агоніст ГнРГ + антиандроген I покоління ± доцетаксел;
  - ▶ антагоніст ГнРГ ± доцетаксел;
  - ▶ орхіектомія + абіратерон, ензалутамід або апалутамід;
  - ▶ агоніст ГнРГ + абіратерон, ензалутамід або апалутамід;
  - ▶ антагоніст ГнРГ + абіратерон, ензалутамід або апалутамід.
- Абіратерон із преднізолоном можна призначати в дозі 250 мг/добу після сніданку з низьким вмістом жирів як альтернативу дозі 1000 мг/день після нічного голодування. Збереження коштів при застосуванні цієї схеми може зменшити «фінансову токсичність» і покращити комплаєнс (Szmulewitz R.Z., Peer C.J., Ibraheem A. et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2018; 36: 1389-1395).



- У двох рандомізованих дослідженнях III фази в чоловіків із кастраційно-наївним метастатичним РПЗ абіратерон із преднізолоном + АДТ покращували загальну виживаність порівняно лише з АДТ. Побічні ефекти спостерігалися частіше в групі абіратерону з преднізолоном, але в цілому були легкими і пов'язаними з надлишком мінералокортикоїдів (артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія, набряки). Серцеві події, тяжка гіпертензія та печінкова токсичність частіше реєструвались у групі абіратерону.
  - У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази в чоловіків із кастраційно-наївним метастатичним РПЗ додавання апалутаміду до АДТ покращувало загальну виживаність порівняно лише з АДТ. Небажаними подіями, які частіше спостерігалися в групі апалутаміду проти групи плацебо, були висип, гіпотиреоз та ішемічна хвороба серця.
  - У відкритому рандомізованому дослідженні III фази в чоловіків із кастраційно-наївним метастатичним РПЗ додавання ензалутаміду до АДТ покращувало загальну виживаність порівняно лише з АДТ. В іншому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні використання ензалутаміду зменшувало ризик метастатичного прогресування та смерті порівняно з плацебо. Побічні ефекти ензалутаміду включають втому, судомні напади й гіпертензію.
- Вторинна гормональна терапія при M0 або M1 КРРПЗ**
- Потенційними механізмами рецидиву РПЗ на тлі АДТ (КРРПЗ) є активація андрогенових рецепторів та аутокринний / паракринний синтез андрогенів. Отже, необхідно підтримувати кастраційні рівні тестостерону (<50 нг/мл) шляхом продовження терапії агоністом або антагоністом додатково до іншого лікування.
  - Після набуття пухлиною резистентності до АДТ існує низка варіантів лікування, які забезпечують клінічну користь. Вибір терапії залежить від наявності ознак метастазування за даними візуалізаційних досліджень (M0 vs M1 КРРПЗ) та від того, чи є в пацієнта симптоми.
  - Якщо симптоми відсутні або мінімально виражені, вторинна гормональна терапія може включати:
    - ▶ антиандроген II покоління:
      - ◊ апалутамід (при M0 та ЧППСА ≤10 міс);
      - ◊ даролутамід (при M0 та ЧППСА ≤10 міс);
      - ◊ ензалутамід (при M0 та ЧППСА ≤10 міс або M1);
    - ▶ інгібітор метаболізму андрогенів:
      - ◊ абіратерон + преднізолон (лише при M1);
      - ◊ абіратерон + метилпреднізолон (лише при M1);
    - ▶ інші препарати:
      - ◊ кетоконазол;
      - ◊ антиандроген I покоління (нілутамід, флутамід, бікалутамід);
      - ◊ кортикостероїди (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон);
      - ◊ діетилстильбестрол або інші естрогени;
      - ◊ відміну антиандрогена.
  - Абіратерон слід призначати в комбінації з кортикостероїдом (преднізолон 5 мг перорально 1 раз на день або метилпреднізолон 4 мг перорально 2 рази на день залежно від лікарської форми абіратерону; категорія 2B для комбінації абіратерону й метилпреднізолону).
  - Абіратерон з тим чи іншим кортикостероїдом не слід призначати після прогресування на тлі застосування абіратерону з іншим кортикостероїдом.
  - Абіратерон із преднізолоном можна призначати в дозі 250 мг/добу після сніданку з низьким вмістом жирів як альтернативу дозі 1000 мг/день після нічного голодування. Збереження коштів при застосуванні цієї схеми може зменшити «фінансову токсичність» і покращити комплаєнс (Szmulewitz R.Z., Peer C.J., Ibraheem A. et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2018; 36: 1389-1395).
  - Кетоконазол ± гідрокортизон не слід призначати, якщо захворювання прогресувало на тлі використання абіратерону.
  - Діетилстильбестрол має дозозалежні кардіоваскулярні й тромбоемболічні побічні ефекти. Препарат призначають у початковій дозі 1 мг/день із подальшим підвищенням (за необхідності) для досягнення кастраційних сироваткових рівнів тестостерону (<50 нг/мл). Інші естрогени, призначені для топічного або парентерального застосування, можуть мати менше побічних ефектів, але є менш дослідженими.

- У дослідженні III фази в пацієнтів із M0 КРРПЗ і ЧППСА  $\leq 10$  міс використання апалутаміду (240 мг/день) покращувало виживаність без метастазування (первинна кінцева точка) порівняно з плацебо (40,5 vs 16,2 міс). Перший проміжний аналіз не продемонстрував статистично значимої різниці в загальній виживаності. Побічні ефекти включали висип (24 vs 5,5%), переломи (11 vs 6,5%) та гіпотиреоз (8 vs 2%). У пацієнтів, які отримують апалутамід, рекомендується застосовувати антирезорбтивні препарати.
- У дослідженні III фази в пацієнтів із M0 КРРПЗ і ЧППСА  $\leq 10$  міс призначення ензалутаміду (160 мг/день) покращувало виживаність без метастазування (первинна кінцева точка) порівняно з плацебо (36,6 vs 14,7 міс). Перший проміжний аналіз не продемонстрував статистично значимої різниці в загальній виживаності. Побічні ефекти включали падіння й непатологічні переломи (17 vs 8%), артеріальну гіпертензію (12 vs 5%), великі кардіоваскулярні події (5 vs 3%) і психічні розлади (5 vs 2%). У пацієнтів, які отримують ензалутамід, рекомендується застосовувати антирезорбтивні препарати.
- У дослідженні III фази в пацієнтів із M0 КРРПЗ і ЧППСА  $\leq 10$  міс використання даролутаміду (600 мг 2 рази на день) покращувало виживаність без метастазування (первинна кінцева точка) порівняно з плацебо (40,4 vs 18,4 міс). У першому проміжному аналізі спостерігалася покращення загальної виживаності (відносний ризик смерті 0,71; 95% довірчий інтервал 0,50-0,99;  $p=0,45$ ), хоча ці дані не є остаточними. Побічні ефекти, які частіше зустрічалися в групі даролутаміду, включали втому (12,1 vs 8,7%), біль у кінцівках (5,8 vs 3,2%) і висип (2,9 vs 0,9%). За частотою переломів групи даролутаміду й плацебо істотно не відрізнялися (4,2 vs 3,6%).
- У рандомізованому контрольованому дослідженні III фази в пацієнтів з M1 КРРПЗ перед ХТ доцетакселом використання абіратерону і преднізолону у низькій дозі (5 мг 2 рази на день) порівняно лише з преднізолоном покращувало виживаність без радіографічного прогресування, час до початку ХТ, час до появи або посилення болю і час до погіршення функціонального статусу. Також було продемонстровано покращення загальної виживаності. Отже, застосування абіратерону в цій клінічній ситуації є рекомендацією категорії 1. Побічні ефекти абіратерону, які вимагають постійного моніторингу, включають артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію, периферичні набряки, фібриляцію

- передсердь, застійну серцеву недостатність, гепатотоксичність і втому, а також відомі побічні ефекти АДТ і тривалої терапії кортикостероїдами.
- У рандомізованому дослідженні III фази в пацієнтів з M1 КРРПЗ, які раніше не отримували доцетаксел, застосування ензалутаміду (160 мг/день) значно покращувало виживаність без радіографічного прогресування і загальну виживаність. Побічні ефекти абіратерону, які вимагають моніторингу, включають втому, діарею, припливи, головний біль і судомні напади (спостерігалися в 0,9% пацієнтів).
  - У пацієнтів з M1 КРРПЗ і наявністю симптомів можна застосовувати всі варіанти вторинної гормональної терапії, зазначені вище, але переважною опцією може бути початкове призначення доцетакселу. В обох рандомізованих дослідженнях абіратерону й ензалутаміду без попередньої терапії доцетакселом брали участь чоловіки, в яких симптоми були відсутні або мали мінімальну вираженість. Не відомо, як ці препарати порівнюються з доцетакселом стосовно зменшення вираженості болю в цій популяції пацієнтів. Обидва препарати мають паліативні ефекти в пацієнтів, які раніше отримували доцетаксел. Абіратерон та ензалутамід схвалені для застосування без попередньої терапії доцетакселом (рекомендація категорії 1) і можуть використовуватися в чоловіків, які не є кандидатами на лікування доцетакселом.
  - У рандомізованих контрольованих дослідженнях у пацієнтів з M1 КРРПЗ, які раніше лікувалися доцетакселом, ензалутамід та абіратерон + преднізолон подовжували виживаність. Отже, ці препарати мають рекомендацію категорії 1.
  - У двох рандомізованих клінічних дослідженнях III фази (STRIVE та TERRAIN) у чоловіків із раніше не лікованим M1 КРРПЗ використання ензалутаміду 160 мг/день покращувало виживаність без прогресування порівняно з бікалутамідом 50 мг/день; отже, ензалутамід може бути переважною опцією в цій популяції. Проте бікалутамід також можна застосовувати у деяких пацієнтів з огляду на різні профілі побічних ефектів цих препаратів і вищу вартість ензалутаміду.
  - Оптимальна послідовність призначення ензалутаміду й апалутаміду (як до, так і після лікування доцетакселом) на сьогодні не встановлена.
- АДТ у пацієнтів, які перебували на спостереженні та потребують лікування**
- Пацієнтам із прогресуванням під час спостереження з приводу локалізованого РПЗ слід призначити агоніст або антагоніст ГнРГ (категорія 2В для антагоніста) або виконувати орхіектомію.

### Оптимальна АДТ

- Застосування агоніста чи антагоніста ГнРГ (медикаментозна кастрація) та двобічної орхіектомії (хірургічна кастрація) є однаково ефективним.
- У пацієнтів із метастатичним РПЗ комбінована андрогенна блокада (медикаментозна або хірургічна кастрація в поєднанні з антиандрогеном) має незначні переваги (або не має їх взагалі) порівняно лише з кастрацією.
- Монотерапія антиандрогенами є менш ефективною, ніж медикаментозна або хірургічна кастрація, і тому не рекомендується.
- Немає доказів, які б свідчили на користь застосування фінастериду або дутастериду з комбінованою андрогенною блокадою.
- Пацієнти, в яких не вдалося досягти адекватної супресії сироваткового рівня тестостерону (<50 нг/мл) після медикаментозної або хірургічної кастрації, можуть отримувати додаткову гормональну терапію (естрогени, антиандрогени, антагоніст ГнРГ, кортикостероїди), хоча клінічна користь від цього є сумнівною. Оптимальний рівень тестостерону для здійснення кастрації поки що не встановлений.

### Моніторинг / спостереження

- АДТ має широкий спектр побічних ефектів, як-от припливи, втрата лібідо, еректильна дисфункція, зменшення розмірів пеніса та яєчок, втрата м'язової маси та сили, втома, депресія, втрата волосся, остеопороз, підвищена частота клінічних переломів, ожиріння, інсулінорезистентність, зміни рівнів ліпідів, підвищений ризик розвитку діабету й кардіоваскулярних захворювань. Пацієнти і лікарі, які їх спостерігають, до лікування мають бути поінформовані стосовно цих побічних ефектів.
- Пацієнтам, які отримують АДТ, рекомендовані скринінг і, за необхідності, лікування остеопорозу. Національна фундація остеопорозу рекомендує застосовувати кальцій (1000-1200 мг/день у продуктах харчування й дієтичних добавках) і вітамін D<sub>3</sub> (400-1000 МО/день). Додаткового лікування потребують чоловіки віком ≥50 років із низькою кістковою масою (Т-оцінка між -1,0 і -2,5, остеопенія) шийки стегна, усієї стегнової кістки та/або поперекового відділу хребта за даними DEXA та 10-річним ризиком переломів стегнової кістки ≥3% або 10-річним ризиком великих остеопоротичних переломів ≥20%. Ризик переломів можна оцінювати за допомогою FRAX-алгоритму, розробленого ВООЗ. При використанні цього алгоритму АДТ слід вважати вторинним остеопорозом. Варіантами

лікування для підвищення щільності кістки (сурогатний маркер ризику переломів у чоловіків без метастазів) є деносуаб (60 мг підшкірно через кожні 6 міс), золедроновна кислота (5 мг внутрішньовенно щороку) та алендронат (70 мг перорально щотижня).

- У чоловіків із підвищеним ризиком переломів за даними скринінгу FRAXA до призначення АДТ слід провести DEXA-сканування. Міжнародне товариство клінічної денситометрії рекомендує наступне сканування через 1 рік, однак на сьогодні немає консенсусу щодо оптимального моніторингу ефективності лікування. Використання біохімічних маркерів кісткового ремоделювання для моніторингу відповіді на терапію не рекомендоване. Сироватковий рівень 25-гідроксивітаміну D і середнє надходження вітаміну D за день можуть допомогти дієтологу надати індивідуальні рекомендації щодо додаткового прийому вітаміну D. Не відомо, як часто слід моніторувати рівні вітаміну D. Утім у чоловіків, які потребують моніторингу з DEXA, має сенс одночасно перевіряти сироватковий рівень вітаміну D.
- Деносуаб (60 мг підшкірно через кожні 6 міс), золедроновна кислота (5 мг внутрішньовенно щороку) та алендронат (70 мг перорально щотижня) збільшують мінеральну щільність кісток (сурогатний маркер переломів) під час АДТ з приводу РПЗ. Лікування одним із цих препаратів рекомендується, якщо абсолютний ризик переломів потребує медикаментозної терапії.
- У чоловіків, які отримують АДТ, рекомендується скринінг щодо втручань із метою профілактики або лікування діабету й кардіоваскулярних захворювань. Ці патологічні стани частіше зустрічаються у чоловіків старшого віку, і на сьогодні не відомо, чи мають стратегії скринінгу, профілактики й лікування діабету та кардіоваскулярних захворювань у чоловіків, які отримують АДТ, відрізнятися від таких у загальній популяції.

## ПРИНЦИПИ ІМУНОТЕРАПІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ

### Системна терапія при M1 кастраційно-наївному РПЗ

• Чоловікам з великооб'ємним АДТ-наївним метастатичним РПЗ рекомендована АДТ і доцетаксел. Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження ECOG 3805 (CHAARTED), в якому 790 чоловіків рандомізували з метою отримання 6 циклів доцетакселу 75 мг/м<sup>2</sup> через кожні 3 тижні з дексаметазоном і АДТ проти лише АДТ. У більшості підгруп пацієнтів із великооб'ємним захворюванням, визначеним як 4 або більше кісткових метастазів (включно принаймні з одним екстрааксіальним вогнищем) або вісцеральними метастазами, було досягнуто подовження загальної виживаності на 17 міс (зниження відносного ризику смерті на 40%;  $p=0,0006$ ). Крім того, додавання доцетакселу до АДТ покращувало відповідь ПСА, подовжувало час до клінічного прогресування і час до рецидиву. Токсичність 6 циклів доцетакселу проявлялася втому, нейропатією, стоматитом, діареєю і нейтропенією з лихоманкою або без неї. За наявності ризику фебрильної нейтропенії рекомендується вводити фактори росту. Доцетаксел не слід призначати чоловікам без метастазів і чоловікам із малооб'ємним метастатичним РПЗ, оскільки в цих підгрупах не було продемонстровано подовження загальної виживаності в дослідженні ECOG і в подібному європейському дослідженні (GETUG-AFU 15).

### Системна терапія при M1 КРРПЗ

- Хіміотерапія:
  - доцетаксел із кортикостероїдом:
    - ◊ кортикостероїдом може бути дексаметазон у день ХТ або преднізолон щоденно;
  - кабазитаксел із кортикостероїдом:
    - ◊ кортикостероїдом може бути дексаметазон у день ХТ або преднізолон щоденно.
- Доцетаксел через кожні 3 тижні з кортикостероїдом є переважною опцією для 1-ї лінії ХТ на підставі результатів клінічного дослідження III фази в чоловіків із симптомним мКРРПЗ. У пацієнтів із симптомами, котрі не є кандидатами на призначення доцетакселу, вивчалось введення радіо-223, який подовжував загальну виживаність. Абіратерон та ензалутамід подовжували виживаність у пацієнтів із прогресуванням на тлі ХТ доцетакселом. Мітоксантрон і преднізолон можуть забезпечувати паліативний ефект, але не впливають на виживаність.

- Подовження виживаності спостерігалось лише при застосуванні схем, які передбачають введення доцетакселу через кожні 3 тижні. Тривалість терапії має залежати від оцінювання користі й токсичності. У дослідженнях, які продемонстрували покращення виживаності при застосуванні доцетакселу, пацієнти отримували до 10 циклів лікування, якщо не відбувалося прогресування і не було тяжкої токсичності.
- Пацієнтам, які не є кандидатами на лікування доцетакселом або не можуть його переносити, рекомендований кабазитаксел із кортикостероїдом. Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження, які свідчать про клінічну активність кабазитакселу при мКРРПЗ. Кабазитаксел асоціюється з нижчою частотою периферичної нейропатії, ніж доцетаксел, особливо в дозі 20 мг/м<sup>2</sup> (12 vs 25%), і може застосовуватися в пацієнтів з наявною легкою нейропатією. Отримані дані не свідчать про вищу ефективність кабазитакселу порівняно з доцетакселом.
- Підвищення рівня ПСА не може застосовуватися як єдиний критерій прогресування. Оцінювання відповіді має включати клінічні й радіографічні критерії.
- У рандомізованому дослідженні III фази TROPIC застосування кабазитакселу у дозі 25 мг/м<sup>2</sup> з одночасною терапією кортикостероїдом подовжувало загальну виживаність і виживаність без прогресування, а також покращувало біохімічну (ПСА) і радіологічну відповідь порівняно з мітоксантроном і преднізолоном. Токсичність, зумовлена цією дозою, була значною і проявлялася фебрильною нейтропенією, тяжкою діареєю, втому, нудотою й блюванням, анемією, тромбоцитопенією, сепсисом і нирковою недостатністю.
- У дослідженні PROSELICA порівнювали кабазитаксел у дозах 25 мг/м<sup>2</sup> та 20 мг/м<sup>2</sup> через кожні 3 тижні. Доза 20 мг/м<sup>2</sup> асоціювалася з меншою токсичністю; фебрильну нейтропенію, діарею і втому реєстрували рідше. Кабазитаксел 20 мг/м<sup>2</sup> забезпечував меншу частоту відповіді ПСА, але різниця в радіологічній відповіді, виживаності без прогресування і загальній виживаності (13,4 vs 14,5 міс) була статистично незначимою.
- У чоловіків із мКРРПЗ і прогресуванням на тлі попередньої ХТ доцетакселом початкова доза кабазитакселу може становити 20 або 25 мг/м<sup>2</sup>. Кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup> з одночасною терапією

- кортикостероїдом можна застосовувати у загалом здорових чоловіків, які бажають отримати більш агресивне лікування. При використанні вищої або нижчої дози може знадобитися підтримувальна терапія факторами росту.
- У чоловіків, у яких не було продемонстровано чітких доказів прогресування на тлі попередньої терапії доцетакселом, можна спробувати повторне лікування цим препаратом.
  - На сьогодні жодна схема ХТ не забезпечувала покращення виживаності або якості життя після лікування кабазитакселом.
  - Рішення щодо застосування ХТ не за показаннями до лікування рефрактерного КРРПЗ має бути індивідуалізованим, враховувати супутні захворювання, функціональний статус і потребу інформованої згоди пацієнта.
  - Комбіновані схеми не мають переваг перед послідовним застосуванням препаратів у монотерапії та водночас асоціюються з вищою токсичністю.
  - Імунотерапія:
    - ▶ у чоловіків із метастатичним РПЗ без симптомів або з мінімальними симптомами можна застосовувати імунотерапію;
    - ▶ сипулейцел-Т:
      - ◊ сипулейцел-Т показаний лише пацієнтам без симптомів або з мінімальними симптомами, без метастазів у печінці, з очікуваною тривалістю життя >6 міс і функціональним статусом за ECOG 0-1;
      - ◊ сипулейцел-Т не рекомендований пацієнтам із дрібноклітинним або нейроендокринним РПЗ;
      - ◊ у клінічному дослідженні III фази сипулейцел-Т подовжував середню виживаність із 21,7 до 25,8 міс, що відповідало зниженню відносного ризику смерті на 22%;
      - ◊ сипулейцел-Т добре переноситься; найчастішими побічними ефектами є озноб, лихоманка і головний біль;
    - ▶ пембролізумаб (при високій МСН або дефіциті ММР):
      - ◊ лише як наступна системна терапія для пацієнтів із прогресуванням після принаймні однієї лінії системної терапії з приводу М1 КРРПЗ.
- Профілактика скелетних подій**
- У чоловіків із КРРПЗ, які мають кісткові метастази, застосування деносумабу і золедронової кислоти дає змогу запобігти зумовленим захворюванням скелетним подіям, зокрема переломам, компресії спинного мозку і потребі в ПТ або хірургічному втручанні на кістці.
  - У профілактиці скелетних подій деносумаб є більш ефективним порівняно із золедроновою кислотою.
  - У дослідженні III фази не було продемонстровано користі від застосування золедронової кислоти в чоловіків, які починали АДТ з приводу кісткових метастазів.
  - При виборі препарату слід враховувати супутні захворювання, попереднє лікування золедроновою кислотою, логістичні та фінансові моменти;
    - ▶ деносумаб (переважна опція) призначають підшкірно через кожні 4 тижні. Хоча в моніторингу функції нирок немає потреби, деносумаб не рекомендується пацієнтам із кліренсом креатиніну <30 мл/хв. За рівня креатиніну <60 мг/мл підвищується ризик тяжкої гіпокальціємії. Навіть у пацієнтів із нормальною функцією нирок при лікуванні деносумабом гіпокальціємія розвивається удвічі частіше порівняно із золедроновою кислотою, тому всі пацієнти під час терапії деносумабом мають приймати кальцій із вітаміном D та проходити періодичний моніторинг сироваткового рівня кальцію;
    - ▶ золедронову кислоту призначають внутрішньовенно через кожні 3-4 тижні або через кожні 12 тижнів. Доза залежить від сироваткового рівня креатиніну, визначеного безпосередньо перед кожним введенням, і має коригуватися при порушеній функції нирок. Золедронові кислота не рекомендується при кліренсі креатиніну <30 мл/хв.
  - Остеонекроз щелепи може розвиватися при застосуванні обох препаратів; ризик підвищується у пацієнтів із видаленими зубами, поганою гігієною ротової порожнини або ортодонтичними пристроями. До лікування золедроновою кислотою або деносумабом пацієнти мають проконсультуватися в стоматолога. Якщо необхідні інвазивні стоматологічні процедури, антирезорбтивну терапію необхідно відкласти, аж поки стоматолог не відзначить повне відновлення пацієнта після всіх процедур.
  - Оптимальна тривалість терапії деносумабом або золедроновою кислотою не встановлена.
  - Профіль токсичності деносумабу при його застосуванні в пацієнтів, які раніше отримували золедронову кислоту, не встановлений.

## ТКАНИННІ ТЕСТИ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУ РПЗ

Тест	Платформа	Досліджені популяції	Отримувані результати (ті, які незалежно прогноуються тестом)	Рекомендації MoIDX
Decipher	Повнотранс-криптомна експресія 1,4М РНК (44 тис. генів)	РП, несприятливі патологічні ознаки / ознаки високого ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метастази</li> <li>• РПЗ-специфічна смертність</li> <li>• Післяопераційна чутливість до радіації</li> </ul>	Після біопсії пацієнтам із дуже низьким або низьким РПЗ та очікуваною тривалістю життя принаймні 10 років, які не отримували лікування з приводу РПЗ і є кандидатами на активний нагляд або радикальну терапію
		РП, біохімічний рецидив	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метастази</li> <li>• РПЗ-специфічна смертність</li> <li>• Післяопераційна чутливість до радіації</li> </ul>	
		РП, ад'ювантна ПТ, ПТ після прогресування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метастази</li> <li>• РПЗ-специфічна смертність</li> <li>• Післяопераційна чутливість до радіації</li> </ul>	
		Біопсія, локалізований РПЗ, РП або ДПТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метастази</li> <li>• РПЗ-специфічна смертність</li> <li>• Оцінка Глісона &gt;4 на момент РП</li> <li>• Несприятливі патологічні ознаки на момент РП</li> </ul>	
Ki-67	ІГХ	Біопсія, проміжний або високий ризик, ДПТ	• Метастази	Не рекомендований
		Біопсія, консервативне лікування (активний нагляд)	• РПЗ-специфічна смертність	
OncoType DX Prostate	Кількісна ПЛР-РЧ, 12 пов'язаних із РПЗ генів і 5 контрольних генів	Біопсія, низький або проміжний ризик, РП	• Екстрапростатична рТЗ або патерн Глісона 4 на момент РП	Після біопсії пацієнтам із дуже низьким, низьким і проміжним сприятливим РПЗ та очікуваною тривалістю життя принаймні 10 років, які не отримували лікування з приводу РПЗ і є кандидатами на активний нагляд або радикальну терапію
Prolaris	Кількісна ПЛР-РЧ; 31 ген, пов'язаний із клітинним циклом, та 15 контрольних генів	ТУРП, консервативне лікування (активний нагляд)	• РПЗ-специфічна смертність	Після біопсії пацієнтам із дуже низьким, низьким і проміжним сприятливим РПЗ та очікуваною тривалістю життя принаймні 10 років, які не отримували лікування з приводу РПЗ і є кандидатами на активний нагляд або радикальну терапію
		Біопсія, консервативне лікування (активний нагляд)	• РПЗ-специфічна смертність	
		Біопсія, локалізований РПЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біохімічний рецидив</li> <li>• Метастази</li> </ul>	
		Біопсія, проміжний або високий ризик, ДПТ	• Біохімічний рецидив	
ProMark	Мультиплексне імуофлуоресцентне фарбування 8 білків	РП, ЛВ-негативний локалізований РПЗ	• Біохімічний рецидив	Після біопсії пацієнтам із дуже низьким або низьким РПЗ та очікуваною тривалістю життя принаймні 10 років, які не отримували лікування з приводу РПЗ і є кандидатами на активний нагляд або радикальну терапію
		Біопсія, патерн Глісона 3+3 або 3+4	• Екстрапростатична рТЗ або патерн Глісона 4 на момент РП	
PTEN	FISH або ІГХ	ТУРП, консервативне лікування (активний нагляд)	• РПЗ-специфічна смертність	Не рекомендований
		Біопсія, патерн Глісона 3+3	• Погіршення патерну Глісона до 4 на момент РП	
		РП, локалізований РПЗ високого ризику	• Біохімічний рецидив	

## ОСНОВНІ ПЕТ-ТРЕЙСЕРИ, ДОСЛІДЖЕНІ ПРИ РПЗ

Трейсер	Період напівжиття, хв	Циклотрон	Механізм дії	Екскреція	Чутливість*, %	Специфічність*, %	Схвалення FDA	Рекомендації NCCN
C-11 холін	20	На місці	Синтез клітинної мембрани	Печінка	32-93	40-93	Так	<ul style="list-style-type: none"> <li>Може застосовуватися при біохімічному рецидиві для виявлення малооб'ємної хвороби у м'яких тканинах</li> <li>Може застосовуватися після сканування скелета в разі сумнівних результатів</li> </ul>
F-18 флуцикловін	110	Регіональний	Транспорт амінокислот	Нирки	37-90	40-100	Так	<ul style="list-style-type: none"> <li>Може застосовуватися при біохімічному рецидиві для виявлення малооб'ємної хвороби у м'яких тканинах</li> <li>Може застосовуватися після сканування скелета в разі сумнівних результатів</li> </ul>
F-18 фторид натрію	110	Регіональний	Абсорбція у кістковому матриксі	Печінка	87-100	62-89	Так	<ul style="list-style-type: none"> <li>Може застосовуватися після сканування скелета в разі сумнівних результатів</li> </ul>
C-11 ацетат	20	На місці	Синтез ліпідів	Легені	59-69	83-98	Ні	<ul style="list-style-type: none"> <li>Може застосовуватися в клінічних дослідженнях або реєстрах</li> </ul>
Ga-68 PSMA	68	Генератор (без циклотрона)	Аналог PSMA	Нирки	76-86	86-100	Ні	<ul style="list-style-type: none"> <li>Може застосовуватися в клінічних дослідженнях або реєстрах</li> </ul>

\* Інтерпретувати з обережністю; біопсія / хірургічне втручання як золотий стандарт виконувалися лише в невеликій кількості досліджень.