

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречаемая опухоль моче-половой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России находится на 2-м месте после рака лёгкого и 4-м месте в структуре смертности. У лиц моложе 40 лет РПЖ отмечается крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50-70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения.

Факторами, способствующими развитию заболевания, принято считать: анамнестические указания на РПЖ у кровных родственников, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. В ранних стадиях болезнь не имеет клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на раннее выявление РПЖ. Метастазирует РПЖ лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий) и гематогенно в кости и внутренние органы. Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика РПЖ базируется на сочетанном использовании следующих компонентов:

- теста на простатоспецифический антиген (ПСА);
- пальпация простаты через прямую кишку;
- трансректальной пункционной биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ.

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы.

- Простатоспецифический антиген продуцируется секреторным эпителием предстательной железы и является протеолитическим ферментом, участвующим в поддержании оптимальных реологических параметров семенной жидкости. В физиологических условиях концентрация ПСА в сыворотке крови не превышает 2,5-4 нг/мл. При раке простаты, доброкачественной гиперплазии, простатите и других патологических состояниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции базального слоя клеток и базальной мембраны простатических желез, уровень ПСА сыворотки крови существенно повышается. Таким образом, тест на ПСА является важнейшим компонентом диагностики РПЖ, однако не может рассматриваться как специфический маркер злокачественной опухоли.
- Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) в типичных случаях выявляет увеличение, уплотнение и асимметрию долей предстательной железы; поверхность простаты становится неровной, «бугристой».
- ТРУЗИ является основным методом визуального контроля за выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов.
- Для обеспечения достаточной информативности биопсия, как правило, носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (10-12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1-2 мм и длиной 17-20 мм. При выявлении аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно (ребиопсия через 3-6 месяцев).
- Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ подвергаются обследованию для определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM. В стандарты обследования больных входит остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная или рентгеновская компьютерная томография малого таза, рентгенография грудной клетки.

ЛЕЧЕНИЕ

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ОПУХОЛИ

Основным фактором, определяющим тактику лечения, является стадия процесса и принадлежность к группе риска в соответствии с критериями NCCN (рис. 1).

- При локализованных формах (T1-2N0M0) возможно стойкое излечение в результате выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) или проведения луче-

вой терапии (ЛТ) по радикальным программам. Радикальное лечение показано только пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет.

- РПЭ может быть выполнена из позадилонного или промежностного доступов, а также посредством лапароскопической (в т.ч. и роботизированной) техники.
- Лучевое лечение предпочтительно проводить с применением методики 3D-конформной дистанционной лучевой терапии (конформное облучение) и достижением высоких суммарных доз (>74 Гр для пациентов групп низкого и промежуточного риска, 81 Гр для пациентов группы высокого риска). Также возможно проведение брахитерапии (введение в ткань ПЖ радиоактивных зерен ^{125}I , ^{103}Pd или ^{192}Ir).
- У пациентов низкого риска прогрессирования с минимальными проявлениями заболевания (ПСА <10, Глисон < 7, не более 2 из 12 положительных биопсийных столбиков, % поражения в столбиках < 50%) возможно использование метода активного наблюдения, включающего регулярное определение ПСА, пальцевое исследование и повторную биопсию через 1-2 года. Данный подход позволяет избежать какого-либо лечения у более 50% больных или существенно отсрочить его значительному числу пациентов, сохраняя высокое качество жизни и не ухудшая отдаленную выживаемость. Показанием к проведению радикального лечения служит рост ПСА, повышение риска по данным повторной биопсии и психологический дискомфорт некоторых пациентов.
- У пациентов старческого возраста, имеющих локализованные формы бессимптомно протекающего РПЖ с низким риском прогрессирования (стадия T1-T2a, ПСА ≤ 10 нг/мл, Глисон ≤ 6), не подходящих для радикальных методов лечения из-за тяжелой сердечно-сосудистой патологии, наличие которой увеличивает вероятность осложнений операции, лучевой или лекарственной терапии, допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое консервативное противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

- Терапия местнораспространенного (T3-4N0/M0) и диссеминированного (наличие метастазов) РПЖ часто приводит к длительной ремиссии. Выполнение РПЭ может быть рекомендовано при стадии T3a-bN0/M0 при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев радикальная простатэктомия является первым этапом мультимодального лечения данных больных. Альтернативой РПЭ может являться проведение ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией (АД) (не менее 2-х лет) (рис. 2). Андрогенная

депривация в монорежиме оправдана лишь в тех случаях, когда выполнение РПЭ или проведение ДЛТ невозможно по причине ослабленного состояния пациента.

- Большим метастатическим раком предстательной железы *в качестве I линии терапии* показано проведение АД методом кастрации (хирургической либо медикаментозной) с применением или без применения антиандрогенных препаратов, нарушающих взаимодействие дигидротестостерона с рецепторами андрогенов в ядрах опухолевых клеток.
 - Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек.
 - Эффект медикаментозной кастрации может быть достигнут назначением агонистов (или антагонистов) релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Из группы агонистов ЛГРГ используются гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня, трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, лейпрорелин по 3,75 мг (или 7,5 мг) 1 раз в 28 дней (или каждые 3 месяца) или бусерелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» вместе с агонистами ЛГРГ проводится терапия антиандрогенами в течение первых 2-4 недель.
 - К группе антагонистов ЛГРГ относится препарат дегареликс, который вводится подкожно в начальной (индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг 1 раз в месяц.
- Другим подходом к устранению андрогенной стимуляции ПЖ и подавлению роста опухоли является применение антиандрогенов. Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ – максимальная андрогенная блокада (МАБ). Принято различать стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (бикалутамид, флутамид) антиандрогенные препараты. В ряде исследований было показано преимущество нестероидных антиандрогенов над стероидными в отношении общей выживаемости при применении последних в составе МАБ.
- Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг в сутки в качестве I линии терапии у больных без отдаленных метастазов не уступает кастрационной терапии, однако при наличии отдаленных метастазов (M1) медиана общей выживаемости на 6 недель меньше по сравнению с монотерапией аналогами ЛГРГ/
 - Стандартными дозами ципротерона ацетата при пероральном применении считаются 100 мг 2 раза в день в варианте монотерапии или 50 мг 2 раза в день после кастрации. Кроме того, возможно использование пролонгированного препарата по 300 мг масляного раствора ципротерона ацетата внутримышечно 1 раз в 14 дней, если ранее была выполнена хирургическая

кастрация; при сохраненной ткани яичек препарат рекомендуется вводить по 300 мг 1 раз в неделю.

- Флутамид назначается по 250 мг 3 раза в день, бикалутамид – по 150 мг 1 раз в день в режиме монотерапии и по 50 мг 1 раз в день в сочетании с аналогами ЛГРГ или после хирургической кастрации.
- В настоящее время доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) на начальных этапах лечения не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии. Поэтому орхидэктомия, применение агонистов/антагонистов ЛГРГ и МАБ являются равноценными методами лечения распространенного РПЖ. Переход на МАБ можно считать оправданным только в тех случаях, когда терапевтические возможности кастрации и терапии антиандрогенами, используемых по отдельности, исчерпаны. В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на посткастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл).
- В последние годы проводилось активное изучение интермиттирующей андрогенной блокады (ИАБ). К сожалению, на сегодняшний день ни в одном из исследований по изучению эффективности ИАБ не доказано преимущество данного подхода над непрерывным режимом с точки зрения увеличения времени до прогрессирования или общей выживаемости. Тем не менее, применение ИАБ позволяет снизить частоту возникновения побочных эффектов и уменьшить стоимость лечения. При проведении ИАБ следует использовать только препараты, способные привести к кастрации. Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6-9 мес. Пациент должен быть подробно проинформирован и строго соблюдать режим лечения.
- Критерием прекращения терапии в режиме ИАБ является достижение уровня ПСА <4 нг/мл при метастатическом РПЖ и 0,5 нг/мл при рецидиве РПЖ.
- При проведении ИАБ необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3-6 мес. Контроль уровня ПСА следует проводить с такой же периодичностью и в одной и той же лаборатории, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения ПСА (результаты измерения уровня ПСА в разных лабораториях могут различаться).
- Лечение необходимо возобновить либо в случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг/мл при отсутствии метастазов и 10-15 нг/мл при метастатическом РПЖ). В этом случае проводится такой же курс не менее 3-6 мес. Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков резистентности к кастрации.

- В случае прогрессирования процесса на фоне андрогенной депривации снижение эффективности эндокринной терапии удается замедлить и частично компенсировать такими приемами, как замена одних антиандрогенных препаратов другими, увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение кортикостероидов. Также возможно применение эстрогенов (гексэстрол 2% масляный раствор по 4 мл внутримышечно ежедневно курсами по 3-6 недель). Как правило, подобные приемы могут дать очень непродолжительный эффект.

КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ РПЖ

- Больные кастрационно-резистентным раком предстательной железы подлежат химиотерапии или гормонотерапии.
- **В качестве II линии гормонотерапии** при отсутствии висцеральных метастазов, минимальных симптомах метастатического процесса, потенциальной гормоночувствительности (продолжительность предшествующей АД > 16 мес.) возможно назначение абиратерона в дозе 1000 мг/сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки.
- **В качестве I линии химиотерапии** стандартным препаратом для использования является доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки р.о. ежедневно; интервал между введениями 21 день, длительность лечения – до прогрессирования или непереносимой токсичности. У ослабленных пациентов возможно применение режима 30 мг/м² еженедельно, что приводит к хорошему паллиативному эффекту, но не улучшает показатели выживаемости.
- В качестве альтернативы, с паллиативной целью, но с несколько меньшей эффективностью, может быть использована комбинация митоксантрона 10 мг/м² внутривенно каждые 3 недели и преднизолона 10 мг/сутки р.о. ежедневно.
- **В качестве II линии терапии** после доцетаксела применяются препараты кабазитаксел или абиратерон.
 - Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 25 мг/м² 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/день. В рандомизированном клиническом исследовании TROPIC продемонстрировано, что данная комбинация при использовании ее в качестве II линии химиотерапии у больных с прогрессированием болезни на фоне или после химиотерапии доцетакселом увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 2,4 мес. в сравнении с митоксантроном.
 - Абиратерон ацетат является ингибитором CYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг в день per os в комбинации с преднизолоном 10 мг/день. В рандомизированном клиническом исследовании COU-AA-301 продемонстрировано, что данная комбинация увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 3,9 мес. в сравнении с пла-

цебо при использовании ее после доцетаксела у больных после развития кастрационно-резистентного РПЖ.

- При метастатическом поражении скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение бисфосфонатов, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Наиболее эффективным препаратом этой группы считается золедроновая кислота (по 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней длительно). Добавление золедроновой кислоты к химиотерапии с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в кости способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, лучевая терапия на кости, компрессия спинного мозга), но не удлиняет клинически значимое время до прогрессирования и не влияет на общую выживаемость. Также возможно назначение препарата деносумаб, представляющего собой человеческое моноклональное антитело и являющегося ингибитором RANK-лиганда – регулятора активности остеокластов.

Рисунок 1. Диагностика и стадирование.

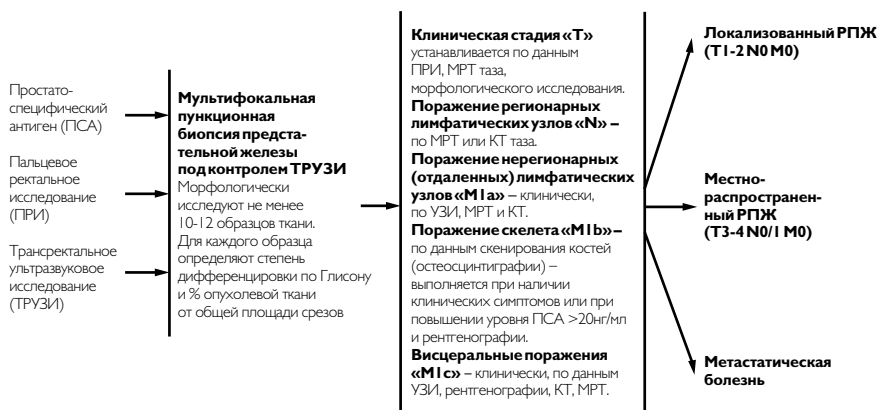


Рисунок 2. Лечение локализованных форм (T1–2 N0 M0).

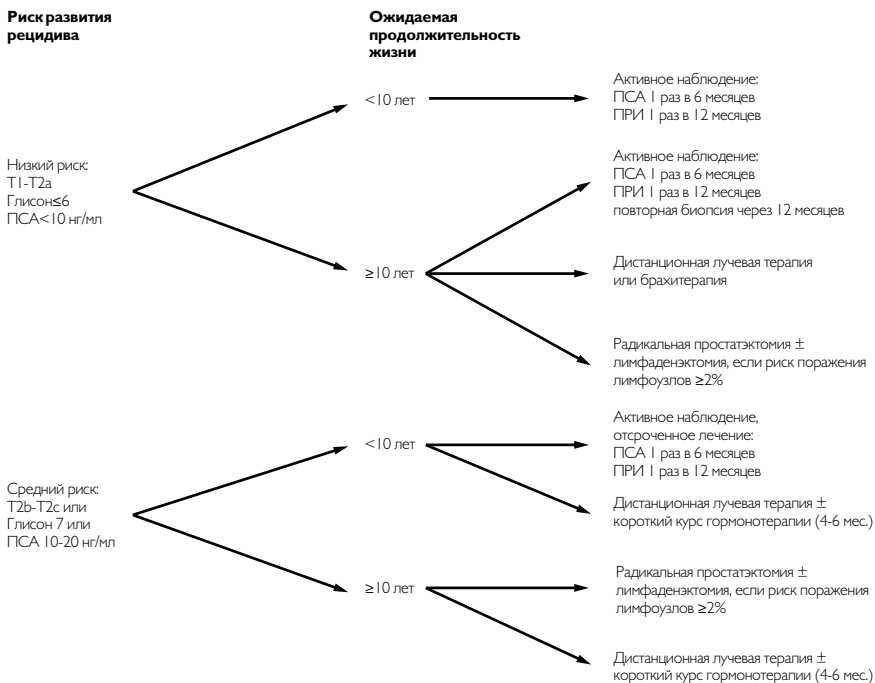


Рисунок 3. Лечение местно-распространенных форм (T3–4 N0 M0).

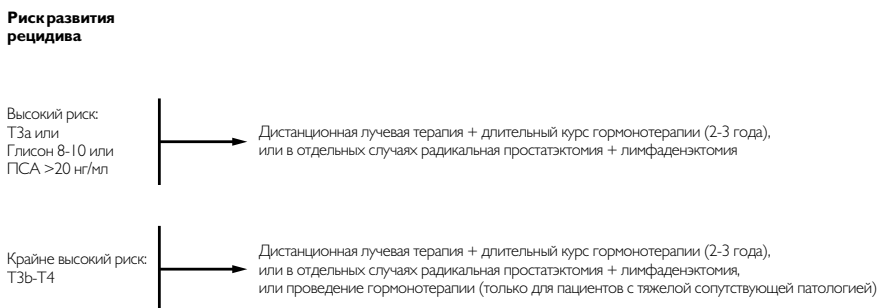


Рисунок 4. Лечение метастатических форм

- Основным методом терапии первой линии является андрогенная супрессия, осуществляемая посредством билатеральной орхидэктомии или агонистов (антагонистов) ЛГРГ. Для предотвращения синдрома «вспышки» болезни в течение первых 2-4 недель терапии агонистами ЛГРГ дополнительно назначаются антиандрогены.
- При наличии костных метастазов с болевым синдромом дополнительно может быть рекомендовано введение бисфосфонатов, проведение дистанционной лучевой терапии на очаги поражения скелета для достижения обезболивающего эффекта, введение радиоактивных изотопов стронция ($Sr-99$).
- При развитии кастрационно-резистентных форм РПЖ (КРРПЖ) рекомендуется проведение II и III линий гормонотерапии или химиотерапии (доцетаксел, абиратерон, кабацитаксел).

