

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США)

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-421-432

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, индекс Глисона, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, андрогенная депривация, доцетаксел, абиратерон.

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин; в возрасте до 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. Факторами повышенного риска заболевания являются наличие у родственников первой степени родства РПЖ (брат и/или отец), молочной железы и/или яичников (сестра и/или мать), герминальная мутация в гене BRCA2, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. РПЖ метастазирует как лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий), так и гематогенно (кости и висцеральные органы). Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем R-логически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

I.1. Стадирование РПЖ проводится по системе TNM (2009) и представлено в табл. I.

Таблица I. Стадирование рака предстательной железы по системе TNM (2009 г.)

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)		
cTx	-	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков первичной опухоли

Цитирование: Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США). Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7), С. 421–432.

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT1	-	Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
cT1a	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤5% образцов удаленной ткани
cT1b	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в >5% образцов удаленной ткани
cT1c	-	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, произведенной в связи с повышенным уровнем ПСА
cT2	pT2	Опухоль ограничена предстательной железой
cT2a	pT2a	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2b	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2c	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы
cT3a	pT3a	Опухоль распространяется в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)		
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах
-	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)		
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы в нерегинарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

1.2. Гистопатологическая градация степени дифференцировки по шкале Глисона

Используется только для аденокарциномы и является суммой степени дифференцировки преобладающего по распространенности (основного) компонента

опухоли и степени дифференцировки второго по распространенности компонента опухоли:

- Глисон X – дифференцировка опухоли по Глисон не может быть оценена;
- Глисон ≤ 6 – высокодифференцированная аденокарцинома (незначительная клеточная анаплазия);
- Глисон 7 – умеренно-дифференцированная аденокарцинома (умеренная клеточная анаплазия);
- Глисон 8–10 – низкодифференцированная/недифференцированная аденокарцинома (выраженная клеточная анаплазия).

2. ДИАГНОСТИКА

Диагностика РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- **сбор анамнеза** (в том числе семейного анамнеза);
- **определение ПСА в сыворотке крови;**
- **пальцевое ректальное исследование;**
- **ТРУЗИ предстательной железы;**
- **биопсию предстательной железы под контролем ТРУЗИ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;**
- **МРТ органов малого таза,**
- R-графию органов грудной клетки (кроме больных с низким риском);
- УЗИ органов брюшной полости, КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием – по показаниям;
- **радиоизотопное исследование скелета + рентгенография зон накопления РФП** (кроме больных группы низкого риска).

Показанием для пункционной биопсии предстательной железы являются отклонения, выявленные при любом из трех следующих обследований: ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ. Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования.

ТРУЗИ является основным методом визуального контроля над выполнением пункционной биопсии и обеспечивает получение образцов ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов. Для обеспечения максимальной информативности биопсии должна носить мультифокальный характер с получением нескольких (12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1–2 мм и длину 17–20 мм. При выявлении аденокарциномы

предстательной железы для каждого столбика указывают степень 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 указывают глубину морфологических изменений, выделяя простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно через 3–6 мес.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ должны быть обследованы для определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией TNM. В зависимости от стадии (Т), уровня ПСА и индекса Глисона все пациенты со стадией T1-4N0M0 могут быть распределены в группы риска, отражающие прогноз больных (табл. 2).

Таблица 2. Группы риска для стадии T1-4N0M0 рака предстательной железы

Риск	Описание
Низкий	T1–2a, Глисон <7, ПСА <10 нг/мл
Промежуточный	T2b-2c или Глисон = 7 или ПСА = 10–20 нг/мл
Высокий	T3–4 или Глисон ≥ 8 или ПСА >20 нг/мл

В обследование больных из группы низкого риска входят МРТ малого таза; для групп промежуточного и высокого риска – в дополнение к МРТ выполняется радиоизотопное исследование скелета, R-графия грудной клетки, КТ (МРТ) органов брюшной полости.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локализованный рак предстательной железы (T1-2N0M0 стадии)

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** или проведения **лучевой терапии** по радикальным программам. Радикальное лечение показано только пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет.

При обнаружении позитивного края резекции или pT3/pT4 стадиях после РПЭ целесообразно проведение курса адьювантной ЛТ или адекватного наблюдения с целью раннего выявления возможного рецидива. При обнаружении pN+ после РПЭ возможно проведение комбинации андрогенной депривации и ЛТ. **Лучевую терапию по радикальным программам** необходимо проводить с применением методики 3D-конформной и/или IMRT дистанционной лучевой терапии (конформное облучение) с достижением высоких СОД (78–79,2 Гр в режиме стандартного фракционирования по 1,8–2 Гр за фракцию или соответствующие высокие СОД в режимах гипофракционирования – 60 Гр по 3 Гр за фракцию, 70 Гр – по 2,5 Гр за фракцию).

Возможно также проведение брахитерапии (введение в ткань предстательной железы радиоактивных зерен ^{125}I , ^{103}Pd или ^{192}Ir) в качестве самостоятельного метода для пациентов из групп низкого или промежуточного риска, или как «boost» – для пациентов с высоким риском. У пациентов с промежуточным риском ЛТ комбинируется с андрогенной депривацией в течение 6 мес., а у пациентов с высоким риском – в течение 24 мес.

У пациентов с низким риском прогрессирования с клинически не значимым РПЖ (Т1-Т2а, ПСА <10, Глисон <7) и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет возможно использование **метода активного наблюдения**, включающего регулярное определение ПСА, определения времени удвоения ПСА, пальцевое ректальное исследование (каждые 3–6 мес.) и повторную биопсию через 1–2 года. Данный подход позволяет избежать какого-либо лечения приблизительно у 50% больных или существенно отсрочить его значительному числу пациентов, сохраняя высокое качество жизни и не ухудшая отдаленную выживаемость. Показанием к проведению радикального или другого противоопухолевого лечения служит рост ПСА, появления более агрессивной опухоли (индекс Глисона >7) по данным повторной биопсии и психологический дискомфорт (от отсутствия лечения) у некоторых пациентов. Рекомендуемый алгоритм лечения локализованного РПЖ представлен на рис. 2.

3.2. Местнораспространенный рак предстательной железы

При стадии Т3а-бN0/M0 выполнение РПЭ может быть рекомендовано при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев РПЭ является первым этапом мультимодального лечения данных больных. Альтернативой РПЭ, особенно при N1, является ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией, медикаментозной (в течение не менее 2 лет) или хирургической (двухсторонней орхидэктомии) (рис. 3). Андрогенная депривация без РПЭ и/или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению РПЭ или проведению ЛТ.

3.3. Метастатический рак предстательной железы

3.3.1. Гормоночувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим РПЖ, выявленным впервые, могут быть условно разделены на две подгруппы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- незначительная степень распространенности: отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (<4 метастазов в костях);

- значительная степень распространенности: наличие висцеральных метастазов и/или множественные (≥ 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз – вне костей таза или позвоночника.

3.3.1.1. Незначительная степень распространенности процесса

Для данной группы больных, а также для пациентов со значительной степенью распространенности опухолевого процесса и противопоказаниями к ХТ в качестве I линии лечения рекомендована **андрогенная депривация (хирургическая или медикаментозная кастрация)**.

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью аналогов ГРГ: гозерелина (3,6 мг I раз в 28 дней или 10,8 мг I раз в 84 дня), трипторелина (3,75 мг I раз в 28 дней), лейпрорелина (7,5 мг I раз в 28 дней или 22,5 мг каждые 3 мес.) или бусерелина (3,75 мг I раз в 28 дней). Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» вместе с аналогами ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами в течение первых 2–4 нед. К группе антагонистов ГРГ относится препарат дегареликс, который вводится п/к в начальной (индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг I раз в мес.

Антиандрогены могут использоваться и как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ГРГ – в составе МАБ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами, в частности бикалутамидом 150 мг/сут. уступает по эффективности кастрационной терапии: различия в медиане общей продолжительности жизни статистически значимы и составляют 6 нед. Тем не менее, данный подход может обсуждаться у пациентов, стремящихся как можно дольше сохранить сексуальную функцию и лучшее качество жизни. В настоящее время доказано, что МАБ не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии при большей частоте побочных эффектов.

В последние годы проводилось активное изучение интермиттирующей андрогенной блокады. На сегодняшний день ни в одном из исследований не доказано преимущество данного подхода перед непрерывным режимом с точки зрения увеличения времени до прогрессирования или общей выживаемости. Тем не менее, интермиттирующая андрогенная блокада позволяет снизить частоту побочных эффектов и уменьшить стоимость лечения. При проведении интермиттирующей андрогенной блокады следует использовать только препараты, снижающие тестостерон ниже кастрационного уровня. Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6–9 мес. Пациент должен быть подробно проинформирован и строго соблюдать режим лечения. Критерием прекращения терапии является достижение уровня ПСА < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ и 0,5 нг/мл – при рецидиве РПЖ. При интермиттирующей андрогенной блокаде необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром I 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.

При прогрессировании на фоне хирургической или медикаментозной кастрации такие гормональные манипуляции как добавление или увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение ГКС, кетоназола, эстрогенов (гексэстрол) позволяют у отдельных больных на короткое время замедлить рост опухоли. Применение эстрогенов ассоциируется с крайне высоким риском осложнений. Данные варианты терапии в настоящее время не рекомендованы к клиническому использованию.

3.3.1.2. Значительная степень распространенности процесса

В качестве I линии терапии рекомендуются следующие варианты лечения:

- комбинированная **химиогормонотерапия** (при отсутствии противопоказаний): **доцетаксел** 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. (до 6 курсов) в комбинации с андрогенной депривацией (до прогрессирования). Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8%, что требует тщательного мониторинга данного и других видов токсичности.
- комбинированная ГТ: андрогенная депривация в комбинации с абиратероном 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут. внутрь).

Данные подходы обеспечивают существенное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости больных. Рекомендуемый алгоритм лечения гормоночувствительного РПЖ представлен на рис. 4.

3.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, о чем свидетельствует рост ПСА и клинические признаки прогрессирования (увеличение существующих или появление новых метастатических очагов), несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл). Больным кастрационно-резистентным РПЖ рекомендуется ХТ или ГТ на фоне продолжающейся андрогенной депривации.

3.3.2.1. Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы

У больных, не получавших ранее комбинированную ГТ (андрогенная депривация + абиратерон) или химиогормонотерапию (андрогенная депривация +

доцетаксел), рекомендуется проведение ХТ **доцетакселом** или ГТ (абиратерон или энзалутамид) на фоне продолжения андрогенной депривации.

ГТ используется только у больных с минимальными симптомами метастатического процесса, потенциальной гормоночувствительностью (продолжительность предшествующей андрогенной депривации >12 мес.) и отсутствием висцеральных метастазов. Абиратерон ацетат является ингибитором СYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг/сут. внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецепторов, связываясь с ними, блокирует их транслокацию и дальнейшее связывание с ДНК в ядре опухолевых клеток; назначается в дозе 160 мг/сут. и не требует назначения преднизолона.

Доцетаксел может использоваться у пациентов с первичным кастрационно-резистентным РПЖ вне зависимости от потенциальной гормональной чувствительности при отсутствии противопоказаний к ХТ и назначается в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся андрогенной депривации; интервал между введениями составляет 3 нед., длительность лечения – до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности.

3.3.2.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы при прогрессировании после доцетаксела

Назначение кабазитаксела, энзалутамида или абиратерона является возможными опциями, которые продемонстрировали свою эффективность в рандомизированных исследованиях.

Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 20 или 25 мг/м² 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Гематологическая токсичность кабазитаксела в дозе 25 мг/м² требует назначения Г-КСФ. Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения. Доклинические и клинические данные показали, что доцетаксел и кабазитаксел не вызывают полной перекрестной резистентности.

3.3.2.3. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы при прогрессировании на фоне химиогормонотерапии (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом)

У этой категории больных возможны назначение абиратерона, энзалутамида или кабазитаксела. Оптимальная последовательность назначения этих препаратов не определена. Рекомендуемый алгоритм лечения кастрационно-резистентного РПЖ представлен на рис. 5.

3.3.2.4. Каstrationно-резистентный рак с изолированным поражением костей

Больным КРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов возможно проведение терапии радиомодифицирующим препаратом дихлорид радия-223 (Ra-223) – 6 инъекций (в дозе 55 кБк/кг) каждые 4 нед., который достоверно увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.) при низкой миелотоксичности терапии. Ra-223 - изотоп радия, имитирующий кальций и образующий комплексное соединение с минералом костной ткани, избирательно воздействуя на костные метастатические очаги. Работа с данным препаратом должна осуществляться в соответствии с нормами радиационной безопасности в специализированном лечебном учреждении.

3.3.3. Метастатическое поражение костей скелета

Наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение ОМА – бисфосфонатов или деносумаба, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Наиболее эффективным бисфосфонатом является золедроновая кислота (по 4 мг в/в капельно 1 раз в 3 мес.). Добавление золедроновой кислоты к ХТ с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в костях способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, потребность в ЛТ, компрессия спинного мозга), но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость. Деносумаб представляет собой МКА, ингибирующее RANK-лиганд – регулятор активности остеокластов. Деносумаб применяется в дозе 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.

Рекомендуемая лекарственная терапия РПЖ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемая лекарственная терапия рака предстательной железы

Аналоги ГРГ	Гозерелин 3,6 мг п/к в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 3 мес. Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес.
Антиандрогены Нестероидные Стероидные	Бикалутамид 50 ¹ мг/сут. внутрь или 150 мг/сут. Флутамид по 250 мг × 3 раза/сут. каждые 8 часов Ципротерона ацетат 100 мг внутрь × 2–3 раза/сут.
Другие антагонисты гормонов и родственные соединения	Абиратерон ацетат 1000 мг/сут. внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь Энзалутамид ¹ 160 мг/сут. внутрь
Химиопрепараты	Доцетаксел ¹ 75 мг/м ² в/в + преднизолон 10 мг/сут. внутрь Кабазитаксел ¹ 20 или 25 мг/м ² 1 раз в 3 нед. + преднизолон 10 мг/сут. внутрь Митоксантрон ¹ 10 мг/м ² в/в каждые 3 нед. + преднизолон 10 мг/сут. внутрь

¹ Лечение проводится на фоне продолжающейся андрогенной депривации



Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики и стадирования рака предстательной железы



Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения локализованных форм рака предстательной железы (T1-2 N0 M0)

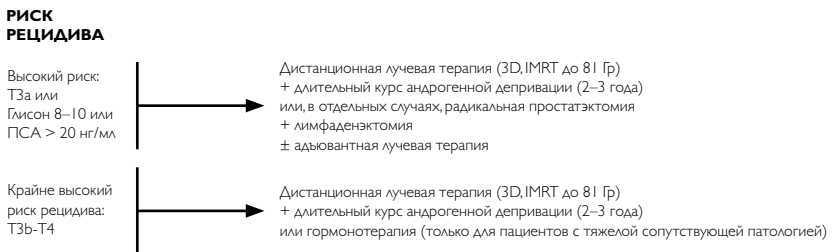


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения местно-распространенного рака предстательной железы (T3-4 N0 M0)

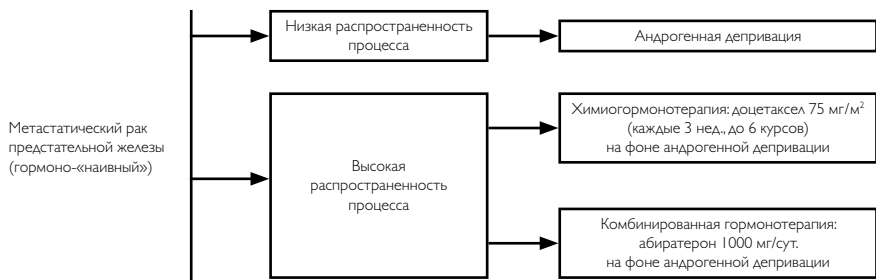


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

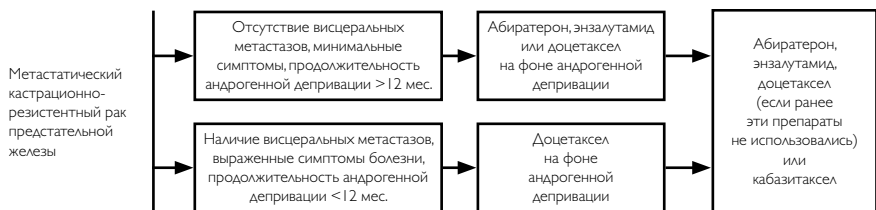


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Примечания к рис. 4 и 5:

- основным методом терапии **I линии у пациентов с ограниченной распространенностью** процесса является андрогенная депривация, осуществляемая посредством билатеральной орхидэктомии или агонистов (антагонистов) ГРГ. Для предотвращения синдрома «вспышки» в течение первых 2–4 нед. терапии агонистами ГРГ дополнительно назначаются антиандрогены;
- при **значительной распространенности процесса** (висцеральные метастазы и/или множественные метастазы в костях, из них как минимум один метастаз – вне костей таза или позвоночника) проводится комбинированная гормонотерапия (абиратерон + андрогенная депривация) или химиогормонотерапия (доцетаксел + андрогенная депривация);
- при **метастазах в костях с болевым синдромом** рекомендуется введение бисфосфонатов, дистанционная лучевая терапия очагов поражения скелета с паллиативной (обезболивающей) целью, введение радиоактивных изотопов стронция (^{90}Sr);
- при **кастрационно-резистентном РПЖ** рекомендуется проведение II и III линий гормонотерапии или химиотерапии (доцетаксел, абиратерон, энзалутамид или кабазитаксел).