

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Кочетова Т.Ю., Попов А.М.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-519-532

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПСА, индекс Глисона, кастрационно-резистентный РПЖ, андрогенная депривация, доцетаксел, абиратерон, радий-223

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. Факторами, ассоциированными с повышенным риском развития заболевания, являются наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене *BRCA2*, рак молочной железы и/или рак яичников у родственниц первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. Метастазирует РПЖ как лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий), так и гематогенно (кости, внутренние органы, мягкие ткани). Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Стадирование рака предстательной железы должно проводиться по системе AJCC (8 изд. 2017 г.)

Таблица 1. Система стадирования РПЖ

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	Первичная опухоль (категория T)	
cTx	-	Первичная опухоль не может быть оценена

Цитирование: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 519–532.

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	-	Клинически неопределяемая (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, непальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N) 1	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)	Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы только в нерегионарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

1 К региональным лимфатическим узлам относят узлы таза ниже бифуркации общей подвздошной артерии.

1.2. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

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

Таблица 2. Степени злокачественности по Глиссону (Gleason grade)

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

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

Таблица 3. Группы градации РПЖ

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

2. ДИАГНОСТИКА

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. С целью диагностики заболевания необходимы:

- сбор жалоб и анамнеза (в том числе — семейного анамнеза);
- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование;
- МРТ таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ или МРТ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования.

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

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

Алгоритм обследования пациентов со стадиями T1-T4N0M0 определяется в зависимости от группы риска, отражающей прогноз больных, и риска регионарных метастазов, определяемого по номограммам (табл. 4).

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

Риск	Описание		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА ¹ < 0,15 нг/мл/см ³		
Низкий	T1-T2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b-T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50% позитивных столбцов
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50% позитивных столбцов
Высокий	T3a или группа градации 4–5 или ПСА > 20 нг/мл		
Очень высокий	T3b-T4 или первичный паттерн Глисона 5 или > 4 биопсийных столбцов с группой градации 4–5		

¹ Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ

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

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

Риск	Алгоритм обследования
Очень низкий	Дополнительное обследование не показано
Низкий	Дополнительное обследование не показано
Благоприятный промежуточный	КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов >10% ¹
Неблагоприятный промежуточный	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов >10% ¹
Высокий	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов >10% ¹
Очень высокий	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов >10% ¹

¹ Пациентам с метастазами в лимфоузлах таза показана КТ/МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием и рентгенография органов грудной клетки. При выявлении рентгенографических изменений легочной ткани показана КТ органов грудной полости, при подозрении на увеличение внутригрудных лимфоузлов — КТ органов грудной полости с контрастированием.

² Альтернативой остеосцинтиграфии может служить ПЭТ/КТ с 18F фторидом натрия, 11С холином. Пациентам с повышенным накоплением РФП выполняется рентгенография или КТ или МРТ костей.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение неметастатического РПЖ

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

Активное наблюдение подразумевает отсутствие лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием и повторную биопсию простаты каждые 12 мес. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: появление аденокарциномы группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате. Активное наблюдение в качестве возможной опции показано больным групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ОПЖ ≥10 лет.

Дистанционную ЛТ по радикальным программам необходимо проводить с применением методики 3D-конформной и/или IMRT дистанционной ЛТ (конформное облучение) с достижением высоких СОД. Режим гипофракционирования

(60 Гр по 3 Гр за фракцию, 70 Гр по 2,5 Гр за фракцию) принят за стандартный подход по совокупности нескольких больших рандомизированных исследований и предлагает более удобное для пациентов и более дешевое для государственного бюджета подход. Стандартное фракционирование также возможно (78–79,2 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию). Дистанционная ЛТ показана в качестве возможной опции больным группы очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, группы низкого риска — с ОПЖ ≥ 10 лет, групп промежуточного, высокого и очень высокого риска.

Брахитерапия (введение в ткань предстательной железы радиоактивных зерен ^{125}I , ^{103}Pd , или ^{192}Ir) в качестве самостоятельного метода лечения в качестве возможной опции показана пациентам группы очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, группы низкого риска — с ОПЖ ≥ 10 лет и больным группы промежуточного риска. В группе высокого и очень высокого риска пациентам с симптомами РПЖ или ОПЖ ≥ 5 лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с дистанционной ЛТ.

Проведение адъювантной андроген-депривационной терапии (АДТ) увеличивает общую выживаемость больных групп промежуточного, высокого и очень высокого риска, получающих ЛТ. Рекомендовано назначение адъювантной АДТ в течение 4 мес. в группе неблагоприятного и промежуточного и в течение 1,5–3 лет — высокого и очень высокого рисков. Для проведения АДТ допустимо использование медикаментозной кастрации или монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг / сут. Хирургическая кастрация для адъювантной АДТ не рекомендована.

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

При выявлении морфологических факторов риска прогрессирования (прозрастание опухоли через капсулу простаты (pT3a), в семенные пузырьки (pT3b), опухоль по краю хирургического разреза (R+) но при неопределяемом ПСА после РПЭ ($< 0,1$ нг / мл) рекомендуется первоначальное наблюдение с измерением ПСА каждые 3–6 мес. с отсроченным проведением дистанционной ЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию) при выявлении увеличения уровня ПСА. Назначение сочетанной АДТ (6 мес.) с дистанционной ЛТ определяется уровнем ПСА и рекомендуется в случае, если ПСА на момент назначения дистанционной ЛТ $> 0,6$ нг / мл. Пациентам с категорией pN+ рекомендуется дистанционная ЛТ

с длительным лечением с АДТ (2–3 года). Проведение АДТ без дистанционной ЛТ также возможно, особенно если положительные лимфузлы находятся выше уровня бифуркации аорты. Альтернативой служит наблюдение с отсроченным назначением АДТ.

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

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

Таблица 6. Алгоритм выбора метода лечения РПЖ cT1-4N0M0

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

РПЭ — радикальная простатэктомия; ТЛЭЗ — тазовая лимфаденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия

¹ При рТЗa-b или R+ после РПЭ и неопределяемом уровне ПСА рекомендуется частое наблюдение с применением ранней («сальважной») ЛТ при повышении уровня ПСА >0,1 нг/мл. При ПСА >0,6 нг/мл к ЛТ добавляется АДТ (6 мес.); при рN+ проводится адъювантная ЛТ ± АДТ (6 мес.) (метод выбора) или адъювантная АДТ

3.2. Лечение рецидивов РПЖ после радикальных методов лечения

У 30% больных, подвергнутых РПЭ или ЛТ по радикальной программе, в процессе наблюдения диагностируются биохимические рецидивы заболевания, в большинстве случаев — в течение первых 2 лет после завершения лечения. Продолженный рост первичной опухоли или локальный рецидив, являющиеся источником персистенции или повышения ПСА соответственно, могут быть радикально излечены.

Кандидатами для попытки эрадикации опухоли после РПЭ являются пациенты с низким риском наличия метастазов (время удвоения ПСА > 10 мес.) и отсутствием признаков диссеминации опухоли при остеосцинтиграфии, КТ легких, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или при ПЭТ/КТ с ¹⁸F фторидом натрия или ¹¹C холином. Желательна верификация диагноза путем биопсии ложа простаты. Методом радикального лечения местного рецидива РПЖ после РПЭ является дистанционная ЛТ ± АДТ. Сочетанная АДТ назначается на 6 мес. и рекомендуется при ПСА > 0,6 нг/мл.

Кандидатами для спасительного локального лечения местного рецидива после дистанционной ЛТ являются больные РПЖ с T1-T2N0M0 с ОПЖ > 10 лет, ПСА на момент рецидива < 10 нг/мл, временем удвоения ПСА > 10 мес., отсутствием признаков диссеминации опухоли при остеосцинтиграфии, КТ легких, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или при ПЭТ/КТ с ¹⁸F фторидом натрия или ¹¹C холином и верифицированной персистирующей опухолью. Методами радикального лечения местного рецидива РПЖ после дистанционной ЛТ являются брахитерапия, РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU). Альтернативой локальным методам лечения является АДТ. Больные с метастазами, развившимися в процессе наблюдения, получают лечение в соответствии со стандартами, разработанными для метастатического РПЖ.

3.3. Лечение метастатического РПЖ

3.3.1. Гормоночувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим РПЖ, выявленным впервые, могут быть разделены на 2 группы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

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

3.3.1.1. Больные с низкой распространенностью процесса.

Дистанционная ЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 нед. или СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 нед.) у больных с впервые выявленным заболеванием и наличием не более 3-х метастазов в костях (без висцеральных метастазов) увеличивает общую выживаемость (ОВ).

Дистанционная ЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3-х очагов) методикой абляционной ЛТ (SABR, 30 Гр за 3 фракции) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам, которые хотят избежать АДТ.

Для данной группы больных в качестве первой линии лекарственного лечения рекомендована андрогенная депривация (хирургическая или медикаментозная кастрация). Для лечения местных рецидивов после радикального лечения у больных, не являющихся кандидатами для локального воздействия, также могут быть использованы нижеперечисленные подходы.

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

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью аналогов или антагонистов ГРГ. Из группы аналогов ГРГ используются гозерелин, трипторелин, лейпрорелин или бусерелин. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) вместе с агонистами ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами в течение первых 2–4 нед. К группе антагонистов ГРГ относится препарат дегареликс. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ.

Монотерапия антиандрогенами не рекомендована к использованию при метастатическом раке предстательной железы, так как приводит к снижению ОВ по сравнению с кастрацией.

Максимальная андрогенная блокада (кастрация в комбинации с антиандрогенами) не рекомендована к использованию при метастатическом раке предстательной железы, так как не приводит к клинически значимому увеличению ОВ по сравнению с кастрацией.

Отсроченное назначение АДТ ассоциировано со снижением ОВ по сравнению с немедленной терапией метастатического РПЖ и не рекомендовано к рутинному использованию в широкой клинической практике.

Интермиттирующая ГТ в целом не приводит к снижению ОВ по сравнению с постоянной АДТ, снижая частоту осложнений в периоды вне лечения и уменьшая стоимость лечения у пациентов с группой градации РПЖ 1–3. При ее использовании у больных с градацией РПЖ 4–5 показатели ОВ могут снижаться. При проведении интермиттирующей андрогенной блокады следует использовать только препараты, снижающие тестостерон ниже кастрационного уровня. Интермиттирующая АДТ предполагает проведение индукционной терапии в течение 6–9 мес. У пациентов с адекватным снижением ПСА (при метастазах — до <4 нг/мл или на 90% от исходного уровня; при местных рецидивах после радикального лечения — до 0,5 нг/мл) терапия прерывается,

после чего уровень ПСА определяется каждые 3 мес. При повышении ПСА до 10 нг/мл АДТ возобновляется. Следующий перерыв делается при снижении ПСА до <4 нг/мл. Циклы повторяются до момента, пока целевые значения ПСА станут недостижимы, и больной переводится на постоянный режим АДТ. Применение значения ПСА 20 нг/мл как стартовой точки для возобновления лечения приводит к снижению ОВ.

3.3.1.2. Значительная степень распространенности процесса

В качестве первой линии терапии рекомендуются следующие варианты лечения:

- Комбинированная химиогормонотерапия (при отсутствии противопоказаний): доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. каждый 21 день (до 6 курсов) в комбинации с АДТ (до прогрессирования). Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8% и требует тщательного мониторинга данного и других видов токсичности.
- Комбинированная ГТ — андрогенная депривация в комбинации с абиратероном 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.), непрерывно, длительно до прогрессии заболевания.

Данные подходы обеспечивают существенное увеличение времени до прогрессирования и ОВ больных.

Дозовые режимы препаратов, применяемых для лечения РПЖ приведены в табл. 7.

Таблица 7. Препараты для лечения РПЖ

Агонисты ГРГ	Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня п/к переднюю брюшную стенку Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м Лейпрорелин микросферический 3,75 мг 1 раз в 28 дней п/к в переднюю брюшную стенку или в/м Лейпрорелин атригель 7,5 мг 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 3 мес. или 45 мг 1 раз в 6 мес. п/к в переднюю брюшную стенку Трипторелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес. в/м
Антагонисты ГРГ	Дегареликс в стартовой дозе 240 мг в виде двух инъекций по 120 мг, далее — по 80 мг, инъекции 1 раз в месяц, п/к в переднюю брюшную стенку.
Антиандрогены	
• Нестероидные	Нилутамид 300 мг/сут. в течение 4 недель, далее — 150 мг/сут. внутрь Флутамид 250 мг × 3 раза/сут. каждые 8 часов Бикалутамид 50 мг/сут. внутрь однократно в комбинации с АДТ или 150 мг/сут. однократно в монорежиме. Энзалутамид 160 мг/сут. внутрь однократно ¹ Апалутамид 240 мг/сут. внутрь однократно ¹
• Стероидные	Ципротерона ацетат 100 мг × 2 раза в сутки внутрь

Ингибиторы стероидогенеза	Абиратерон ацетат 1000 мг/сут. внутрь однократно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно ¹
Химиопрепараты	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно ¹ Кабазитаксел 20 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно ¹

¹ На фоне продолжающейся АДТ

3.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

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

- всем больным КРРПЖ показано продолжение АДТ, что позволяет увеличить их ОВ; для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие ОВ и качество жизни;
- все больные КРРПЖ с метастазами в кости должны получать ОМА;

3.3.2.1. Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы на фоне кастрационной терапии

3.3.2.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ КАСТРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

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

Наибольший риск развития метастазов КРРПЖ имеют больные со временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. Данной категории пациентов показано назначение нестероидного антиандрогена второго поколения энзалутамида (160 мг/сут.) или апалутамида 240 мг/сут. (до прогрессирования) в комбинации с продолжающейся АДТ (длительно). Этот лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому снижению риска метастазирования КРРПЖ.

Пациентам со временем удвоения ПСА > 10 мес. показано продолжение АДТ.

3.3.2.1.2. ПЕРВИЧНЫЙ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичный метастатический КРРПЖ служит показанием к назначению ХТ доцетакселом или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути

(абиратерон или энзалутамид) или системной альфа-радиотерапии радием-223 (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ. Все перечисленные препараты увеличивали ОВ в регистрационных рандомизированных исследованиях.

Доцетаксел может использоваться у пациентов первичным КРРПЖ независимо от длительности предшествующей АДТ и локализации метастазов при отсутствии противопоказаний к ХТ. Проведение предшествующей химиогормонотерапии по поводу гормоночувствительного РПЖ не является противопоказанием к повторному назначению доцетаксела при развитии кастрационной резистентности при условии отсутствия прогрессирования в течение 12 мес. после завершения терапии доцетакселом. Доцетаксел назначается в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся андрогенной депривации; интервал между введениями 21 день, длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности. Характерными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциированными с ХТ доцетакселом, являются проявления гематологической токсичности и диарея.

Абиратерон ацетат является ингибитором CYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг/сут. внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Специфичными для абиратерона НЯ являются АГ, задержка жидкости и гипокалиемия.

Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецепторов, связывается с ними, блокирует их транслокацию и дальнейшее связывание с ДНК в ядре опухолевых клеток и назначается в дозе 160 мг/сут. и не требует назначения преднизолона. У <1% больных на фоне терапии энзалутамидом развиваются судороги.

Ингибиторам андрогенного сигнального пути — абиратерону и энзалутамиду — следует отдавать предпочтение у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами КРРПЖ, имевших длительный ответ на предшествующую АДТ (>12 мес.). Формально нет исследований, позволяющих рекомендовать абиратерон ацетат больным с висцеральными метастазами.

Другие гормональные манипуляции, такие как добавление, увеличение дозы и замена антиандрогенов, отмена антиандрогенов, назначение ГКС, кетоконазола, эстрогенов и октреотида не увеличивают ОВ и не должны применяться у больных КРРПЖ в качестве самостоятельного варианта противоопухолевой терапии.

3.3.2.2. Прогрессирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы

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

Назначение кабазитаксела, энзалутамида, абиратерона или радия-223 являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали увели-

чение ОВ в рандомизированных исследованиях при доцетаксел-резистентных опухолях.

Кабазитаксел (полусинтетический таксан третьего поколения) назначается в дозе 20 мг/м² 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Предклинические и клинические данные демонстрируют, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрестная резистентность. Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² в сравнении с дозой 25 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения. ХТ кабазитакселом ассоциирована с высоким риском развития нейтропении 3–4 ст. (42% случаев) и диареи 1–4 ст (32%).

Дозовые режимы абиратерона и энзалутамида при доцетаксел-резистентном КРРПЖ аналогичны описанным выше.

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

Возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (пациентам, получавшим доцетаксел) или радия-223. Данные, основанные на результатах ретроспективного и проспективного анализа клинических исследований, свидетельствуют о наличии возможной перекрестной резистентности абиратерона и энзалутамида при их последовательном назначении.

3.3.2.3. Каstrationно-резистентный РПЖ с изолированным поражением костей

Больным КРРПЖ с метастазами в костях и наличием симптомов при отсутствии висцеральных метастазов возможно проведение терапии РФП дихлоридом радия-223 (Ra²²³) — 6 инъекций (55 КБк/кг) каждые 4 нед. Показанием для начала терапии радия-223 дихлоридом служит наличие 3-х и более метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Tc^{99m} или при ПЭТ с NaF¹⁸.

Радий-223 является альфа-излучающим радионуклидом, в основе механизма действия Ra²²³ лежит его способность конкурентно замещать кальций и образовывать комплексное соединение с гидроксиапатитами костной ткани, что обеспечивает избирательное воздействие на зоны патологически усиленного минерального метаболизма (метастатические очаги в костях). Данная терапия достоверно увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.), увеличивает ОВ при низкой миелотоксичности терапии, а также уменьшает интенсивность болевого синдрома. Работа с данным препаратом должна осуществляться в соответствии с нормами радиационной безопасности в специализированном лечебном учреждении.

Применение радия-223 не приводит к увеличению риска гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях терапии.

Применение других РФП, основанных на бета-эмиттерах (самарий оксабифор [Sm¹⁵³], стронций хлорид [Sr⁸⁹]) может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома и улучшения качества

жизни. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и ОВ больных в рандомизированных исследованиях не изучалось. Их применение может увеличивать риски развития гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях.

3.3.2.3. Нейроэндокринный РПЖ

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

3.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение ОМА — бисфосфонатов и деносумаба, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома.

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 ОВ.

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

Паллиативная ЛТ в режиме одной фракции (8 Гр за одну фракцию) — высокоэффективный метод купирования боли в локализованном участке метастатического поражения и уменьшения риска патологических переломов в облучаемом объеме.