

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Носов Д. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Попов А. М.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-458-470

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

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), рака 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 рёбрах, причём R-логически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака предстательной железы должно проводиться по системе AJCC (8 изд., 2017 г. (табл. 1)).

Цитирование: Носов Д. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Попов А. М. *Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 458–470*

Таблица 1. Классификация рака предстательной железы TNM (AJCC 8-е изд., 2017 г.)

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	Первичная опухоль (категория T)	
cTx		Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков первичной опухоли
cT1		Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
- cT1a		Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤5 % образцов удаленной ткани
- cT1b		Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в >5 % образцов удаленной ткани
- cT1c		Опухоль обнаружена при игольной биопсии, не пальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
- cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
- cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
- cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
- cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
- cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)	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 ¹
—	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдалённые метастазы (категория M)	Отдалённые метастазы (категория M)	
Mx	Mx	Оценить наличие отдалённых метастазов невозможно
M0	M0	Отдалённые метастазы отсутствуют

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
M1	M1	Определяются отдалённые метастазы
- M1a	M1a	Метастазы только 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 К регионарным лимфатическим узлам относятся лимфоузлы таза ниже бифуркации обшей подвздошной артерии.

Гистопатологическая классификация степени дифференцировки РПЖ по шкале Глисона представлена в табл. 2.

Таблица 2. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Градация дифференцировки	Индекс Глисона	Шкала 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

Используется только для аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы. Индекс Глисона является суммой степени дифференцировки преобладающего по распространённости (основного) компонента опухоли и степени дифференцировки второго по распространённости компонента опухоли.

2. ДИАГНОСТИКА

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

- **сбор анамнеза** (в том числе семейного анамнеза);
- **определение уровня ПСА в сыворотке крови;**
- **пальцевое ректальное исследование;**
- **МРТ предстательной железы;**
- **биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.**

Обследования, выполняемые с целью стадирования заболевания:

- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза**, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием — по показаниям;
- **радиоизотопное исследование скелета + рентгенография зон накопления РФП** (кроме больных с низким риском)
- Р-графия органов грудной клетки — по показаниям.

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. 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 указывают глубину морфологических изменений, выделяя неоплазии 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 с целью определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM. В зависимости от стадии (Т), уровня ПСА и индекса Глисона все пациенты со стадией Т1–4N0M0 могут быть распределены в группы риска, отражающие прогноз заболевания (табл. 3).

Таблица 3. Группы риска РПЖ (для стадии Т1–4N0M0)

Риск	Описание
Низкий	T1-T2a, Глисон <7, ПСА <10 нг/мл
Промежуточный	T2b-T2c или Глисон >7 или ПСА = 10–20 нг/мл
Высокий	T3–4 или Глисон ≥8 или ПСА >20 нг/мл

В обследование больных группы промежуточного и высокого риска входят радиоизотопное исследование скелета, КТ (МРТ) малого таза и КТ органов брюшной полости.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локализованный рак предстательной железы опухоли (T1–2N0M0)

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 РПЭ или проведения ЛТ по радикальным программам. Радикальное лечение показано только пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет.

При обнаружении позитивного края резекции или pT3/pT4 стадий после РПЭ целесообразно проведение курса адъювантной ЛТ или адекватного наблюдения с целью раннего выявления возможного рецидива для проведения курса ЛТ при самом раннем выявлении биохимического рецидива (ПСА < 0,2 нг/мл). При обнаружении pN+ после РПЭ показано проведение длительной андрогенной депривации в сочетании или без ЛТ. **ЛТ по радикальным программам** необходимо проводить с применением методики 3D-конформной и/или IMRT дистанционной ЛТ (конформное облучение) и 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 — СОД 60 Гр по 3 Гр за фракцию, СОД 70 Гр по 2,5 Гр за фракцию). Возможно также проведение брахитерапии (введение в ткань предстательной железы радиоактивных зёрен ^{125}I , ^{103}Pd , или ^{192}Ir) в качестве самостоятельного метода для пациентов групп низкого или промежуточного риска или в качестве «boost» для пациентов группы высокого риска. Использование брахитерапевтического «буста» при промежуточном и высоком риске по результатам нескольких рандомизированных исследований обеспечивало лучший биохимический контроль, но не увеличивало общую и опухолево-специфическую выживаемость. У пациентов с промежуточным риском ЛТ комбинируется с 4–6 мес. андрогенной депривации, а у пациентов с высоким риском — с 24 мес. андрогенной депривации.

У пациентов с низким риском прогрессирования при клинически не значимом РПЖ (T1-T2a, ПСА < 10 нг/мл, Глисон < 7) возможно использование **метода активного наблюдения**, включающего регулярное определение уровня ПСА и времени удвоения ПСА, пальцевое 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 у значительного числа пациентов, сохраняя высокое качество жизни и не ухудшая выживаемость. Показанием к проведению противоопухолевого лечения служит рост ПСА в динамике, появление более агрессивных опухолевых клонов (индекс Глисона > 7) по данным повторной биопсии и психологический дискомфорт некоторых пациентов.

3.2. Местнораспространенный рак предстательной железы

Выполнение РПЭ рекомендуется при T3a-bN0/1M0 в случае отсутствия 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.

При cT4 и/или cN1 стадии стандартным подходом является ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией: медикаментозной (в течение не менее 2 лет) или хирургической (рис. 2).

Андрогенная депривация без РПЭ и/или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к проведению РПЭ или ЛТ.

3.3. Метастатический рак предстательной железы

3.3.1. Гормоночувствительный рак предстательной железы

Все больные с впервые установленным метастатическим РПЖ могут быть условно разделены на 2 подгруппы в зависимости от степени распространённости опухолевого процесса:

- незначительная степень распространённости: отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);
- значительная распространённость: 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 распространённость процесса

Для данной группы больных в качестве I линии лечения рекомендуется **андрогенная депривация (хирургическая или медикаментозная кастрация)**. Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью аналогов или антагонистов ГРГ. Для лечения РПЖ используются следующие аналоги ГРГ: гозерелин (3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 84 дня), трипторелин (3,75 мг в/м 1 раз 28 дней или 11,25 мг в/м 1 раз в 84 дня), лейпрорелин (7,5 мг в/м 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 84 дня) или бусерелин (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней). Для предотвращения синдрома «вспышки» одновременно с агонистами 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 1 раз в мес. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ.

Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или

аналогами ГРГ, т.е. в виде МАБ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами, в частности бикалутамидом 150 мг/сут., уступает по своей 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 применение МАБ не улучшает отдалённых результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии при большей частоте побочных эффектов.

Интермиттирующая андрогенная блокада, по данным ряда исследований, не обладает преимуществами по сравнению с непрерывным режимом с точки зрения в отношении 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 информирован и строго соблюдать режим лечения. Критерием перевода больного на интермиттирующую андрогенную блокаду после индукционного курса кастрационной 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 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.

При прогрессировании процесса на фоне хирургической или медикаментозной кастрации такие гормональные манипуляции как добавление или увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение ГКС, кетоконазола, использование эстрогенов (гексэстрол) позволяют у отдельных больных на короткое время достигнуть снижения ПСА, но существенно не улучшают выживаемость. Применение эстрогенов ассоциируется с высоким риском осложнений. Данные варианты терапии в настоящее время не рекомендованы к клиническому использованию.

Таблица 4. Рекомендуемая лекарственная терапия рака предстательной железы

Аналоги ГРГ	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 84 дня Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 7,5 мг в/м 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 84 дня Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25 мг в/м 1 раз в 84 дня
Антиандрогены: • нестероидные • стероидные	Бикалутамид 50 или 150 мг/сут. внутрь однократно на фоне андрогенной депривации Флутамид 250 мг × 3 раза/сут каждые 8 часов Ципротерона ацетат 100 мг × 2–3 раза/сут.
Другие антагонисты гормонов и родственные соединения	Абиратерона ацетат ¹ 1000 мг/сут. внутрь однократно в комбинации с ГКС (преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно) Энзалутамид 160 мг/сут. внутрь однократно
Химиопрепараты	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно) Кабазитаксел 20 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно) Митоксантрон 10 мг/м ² в/в каждые 3 нед. (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно)

¹ На фоне продолжающейся андрогенной депривации

3.3.1.2. Значительная степень распространённости процесса

В качестве I линии терапии рекомендуются следующие варианты лечения:

- комбинированная **химиогормонотерапия** (при отсутствии противопоказаний): **доцетаксел** 75 мг/м² в/в кап. каждые 3 нед. (до 6 курсов) в комбинации с андрогенной депривацией (до прогрессирования). Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8% и требует тщательного наблюдения за больным и мониторинга показателей крови;
- комбинированная ГТ: андрогенная депривация в комбинации с абиратероном 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.) ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

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

3.3.2. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, о чём свидетельствуют 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 на фоне кастрационной терапии

У больных, не получавших ранее комбинированную ГТ (андрогенная депривация + абиратерон) или химиогормонотерапию (андрогенная депривация + доцетаксел) по поводу гормоночувствительного РПЖ, возможны следующие варианты лечения:

- ХТ **доцетакселом**
- ГТ абиратероном или энзалутамидом
- радионуклидная терапия ^{223}Ra (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжения кастрационной терапии.

ГТ используется только у больных с минимальными симптомами метастатического процесса, потенциальной гормоночувствительностью (продолжительность предшествующей андрогенной депривации >12 мес.) и отсутствием висцеральных метастазов. Абиратерона ацетат является ингибитором CYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг/сут. внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь ежедневно. Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецепторов: связываясь с ними, он 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 первичным кастрационно-резистентным РПЖ вне зависимости от потенциальной гормональной чувствительности при отсутствии противопоказаний к ХТ; назначается в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся андрогенной депривации; интервал между введениями 3 нед., длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности.

3.3.2.2. Кастрационно-резистентный РПЖ при прогрессировании после доцетаксела

Назначение кабазитаксела, энзалутамида, абиратерона или ^{223}Ra являются возможными опциями, которые продемонстрировали эффективность в рандомизированных исследованиях. Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 20 мг/м² 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения. Предклинические и клинические данные демонстрируют, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрёстная резистентность.

3.3.2.3. Кастрационно-резистентный РПЖ при прогрессировании после химиогормонотерапии (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом)

Больным, получавшим ранее химиогормонотерапию (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом) по поводу гормоночувствительного

РПЖ, при развитии кастрационно-резистентного РПЖ возможно назначение абиратерона, энзалутамида, кабазитаксела или ^{223}Ra . Оптимальная последовательность назначения этих вариантов лечения не определена.

3.3.2.4. Кастрационно-резистентный РПЖ с изолированным поражением костей

Больным кастрационно-резистентным РПЖ с изолированными метастазами в костях (без висцеральных метастазов) возможно проведение терапии радиомодифицирующим препаратом ^{223}Ra (6 инъекций по 55 КБк/кг каждые 4 нед.) Показанием для начала терапии является наличие ≥ 3 метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99m или при ПЭТ с NaF18.

^{223}Ra является α -излучающим радионуклидом, в основе механизма действия которого лежит 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 существенно (на 6 мес.) увеличивает время до развития осложнений со стороны костной системы, увеличивает общую выживаемость, уменьшает интенсивность болевого синдрома, обладает минимальной миелотоксичностью. Работа с данным препаратом должна осуществляться в соответствии с нормами радиационной безопасности в специализированном лечебном учреждении.

Применение других РФП, основанных на β -эмиттерах (самария оксабибор ^{153}Sm , стронция хлорид ^{89}Sr), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных в рандомизированных исследованиях не изучалось.

3.3.3. Метастатическое поражение 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 способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, потребность в паллиативной ЛТ, компрессия спинного мозга), но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, 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 и уменьшения риска патологического перелома в облучаемом объеме.



Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики и стадирования рака предстательной железы.

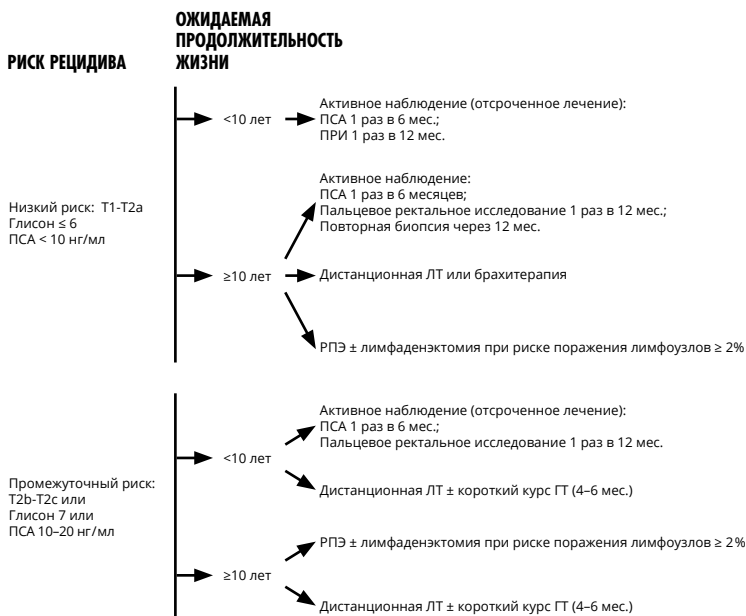


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения локализованных форм рака предстательной железы (T1–2N0M0).

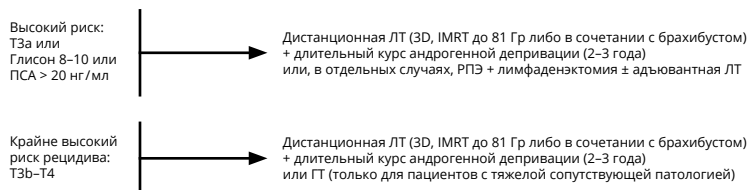


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения местнораспространенного рака предстательной железы (Т3–4N0M0).

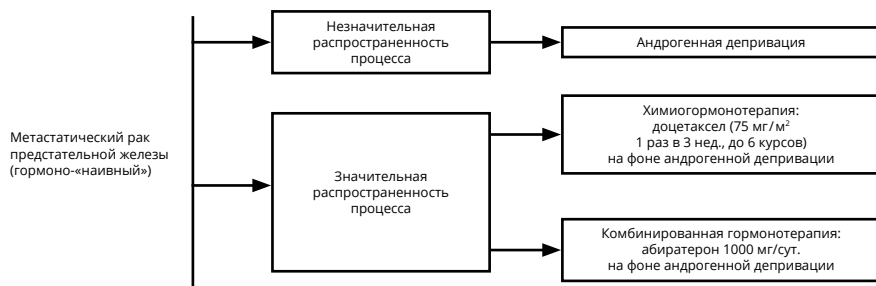


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения метастатического рака предстательной железы.



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