

---

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Коллектив авторов:** Носов Д. А., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-343-352

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, ПСА, индекс Глисона, кастрационно-резистентный РПЖ, андрогенная депривация, ингибитор RANK-лиганда.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России находится на втором месте после рака легкого и на третьем месте в структуре смертности. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется 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 родственников первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. На 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:

- определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови;

- пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы.

Простатспецифический 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 (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 при низком риске входит: МРТ малого таза; при промежуточном и высоком риске в дополнение к МРТ выполняются: остеосцинтиграфия, рентгенография грудной клетки, КТ (МРТ) органов брюшной полости.

## 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 излечение в результате выполнения **радикальной простатэктомии** (РПЭ) или проведения лучевой терапии (ЛТ) по радикальным программам. Радикальное лечение показано только пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. РПЭ может быть выполнена из позадилоного или промежностного доступов, а также посредством лапароскопической (в т.ч. и роботизированной) техники.
- **Лучевую терапию** 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  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  или  $^{192}\text{Ir}$ ).
- У пациентов низкого риска прогрессирования с минимальными проявлениями заболевания (ПСА < 10, Глисон < 7, не более 2 из 12 положительных биопсийных столбиков, процент поражения в столбиках < 50%) возможно использование **метода активного наблюдения**, включающего регулярное определение ПСА, 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 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  $\leq$  10 нг/мл, Глисон  $\leq$  6), которым не подходят радикальные методы лечения из-за тяжелой сердечно-сосудистой патологии, увеличивающей вероятность осложнений операции, лучевой или лекарственной терапии, допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое консервативное противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

### Местнораспространенный рак предстательной железы

Терапия местнораспространенного (T3-4N0/1M0) и диссеминированного (наличие метастазов) РПЖ часто приводит к длительной ремиссии.

- Выполнение РПЭ может быть рекомендовано при стадии T3a-bN0/1M0 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) – медикаментозной или хирургической кастрацией (не менее 2 лет) (рис. 2).
- Андрогенная депривация без РПЭ и/или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению РПЭ или проведению ЛТ.

## Метастатический рак предстательной железы

Все больные с впервые выявленным метастатическим РПЖ могут быть условно разделены на две подгруппы 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).

**Больные с низкой распространенностью процесса:** для данной группы больных, а также для пациентов с высокой распространенностью опухолевого процесса и противопоказаниями к химиотерапии стандартной опцией **в качестве первой линии терапии** является проведение АД (хирургическая или медикаментозная кастрация).

- Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек.
- Медикаментозная кастрация.
  - 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 7,5 мг (или 22,5 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.

- В дополнение к АД применение антиандрогенов способствует устранению андрогенной стимуляции ПЖ и подавлению роста опухоли. 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. Монотерапия нестероидными антиандрогенами, в частности бикалутамидом 150 мг/день, уступает по своей эффективности кастрационной терапии: достоверная разница в медиане общей выживаемости – 6 недель. Тем не менее, данный подход может обсуждаться у пациентов, стремящимися как можно дольше сохранить сексуальную функцию и лучшее качество жизни.

В настоящее время доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (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 (ИАБ). 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 хирургической или медикаментозной кастрации такие приемы, как добавление или увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение кортикостероидов, кетоканазола, позволяют у отдельных больных на короткое время замедлить прогрессирование процесса. Также возможно применение эстрогенов, однако данный вид терапии ассоциирован с высоким риском развития осложнений. Как правило, подобные подходы лишь в отдельных случаях могут дать очень непродолжительный эффект и не являются стандартными.

**У больных с высокой степенью распространенности процесса** в качестве первой линии возможно проведение комбинированной химиогормонотерапии (при отсутствии противопоказаний) – доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. каждые 21 день (до 6 курсов) в комбинации с андрогенной депривацией (до прогрессирования).

Данный подход обеспечивает существенное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости больных. Частота фебрильных нейтропений на фоне лечения может достигать 8% и требует тщательного мониторинга данного и других видов токсичности.

## Кастрационно-резистентные формы РПЖ (КРРПЖ)

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл). Группу этих больных характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: рост ПСА и/или прогрессирование процесса в виде увеличения существующих или появления новых метастатических очагов на фоне кастрационного уровня тестостерона. Больные кастрационно-резистентным раком предстательной железы подлежат химиотерапии или гормонотерапии на фоне продолжающейся АД.

**Больным КРРПЖ, которым ранее проводилась только андрогенная депривация (без химиотерапии)**, целесообразно назначение химиотерапии или продолжение гормонотерапии.

- У этих больных **в качестве второй линии гормонотерапии** возможно использование абиратерона или энзалутамида на фоне продолжения АД (кастрационной терапии). Наибольшую эффективность данные препараты демонстрируют у больных без висцеральных метастазов, при минимальных симптомах метастатического процесса и потенциальной гормоночувствительности (продолжительность предшествующей АД > 12 мес.). Абиратерон назначается в дозе 1000 мг/сут. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. В рандомизированном клиническом исследовании COU-AA-302 продемонстрировано, что данная комбинация статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных

(на 4,4 мес.) в сравнении с плацебо у больных КРРПЖ с прогрессированием болезни после кастрационной терапии и характеризуется хорошей переносимостью лечения.

- Энзалутамид назначается в дозе 160 мг/день. При этом не требуется комбинация данного препарата с преднизолоном. В рандомизированном исследовании PREVAIL энзалутамид статистически достоверно (на 4,0 мес.) увеличил медиану продолжительности жизни больных в сравнении с плацебо.
- **В качестве первой линии химиотерапии** целесообразно назначение доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. per os ежедневно на фоне продолжающейся андрогенной депривации (кастрационной терапии); интервал между введениями 21 день, длительность лечения – до 10 курсов или до непереносимой токсичности. В рандомизированном клиническом исследовании TAX-327 продемонстрировано, что данная комбинация статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 2,9 мес. в сравнении с комбинацией митоксантрон + преднизолон у больных КРРПЖ. У ослабленных пациентов возможно применение режима 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, что приводит к паллиативному эффекту, но не улучшает показатели выживаемости.
  - В качестве альтернативы доцетакселу с паллиативной целью, но с меньшей эффективностью может быть использована комбинация митоксантрона 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели и преднизолона 10 мг/сутки p.o. ежедневно.
- **При прогрессировании после доцетаксела назначение** кабазитаксела, энзалутамида или абиратерона являются возможными опциями, которые продемонстрировали эффективность в рандомизированных исследованиях.
  - Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 20 или 25 мг/м<sup>2</sup> 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 второй линии химиотерапии у больных с прогрессированием болезни на фоне или после химиотерапии доцетакселом статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 2,4 мес. в сравнении с митоксантроном. Гематологическая токсичность, обусловленная проведением терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>, требует назначения колониестимулирующих факторов. Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения.
  - 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 статистически

значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 3,9 мес. в сравнении с плацебо у больных КРРПЖ, ранее получавших одну или две линии терапии доцетакселом.

- Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецепторов, который связывается с ними, блокирует их транслокацию и дальнейшее связывание с ДНК в ядре опухолевых клеток. Назначается в дозе 160 мг/сутки. В рандомизированном клиническом исследовании AFFIRM энзалутамид увеличил медиану продолжительности жизни на 4,8 мес. в сравнении с плацебо у больных КРРПЖ, ранее получавших одну или две линии терапии доцетакселом.

Оптимальная последовательность назначения кабазитаксела, энзалутамида или абиратерона не определена.

**Для больных, получавших ранее химиогормонотерапию (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом)**, при развитии кастрационно-резистентной формы РПЖ возможными опциями являются абиратерон, энзалутамид или кабазитаксел.

- При метастатическом поражении скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется **назначение бисфосфонатов**, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. 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 деносу-маб 120 мг подкожно 1 раз в 4 недели, представляющего собой человеческое моноклональное антитело и являющегося ингибитором RANK-лиганда – регулятора активности остеокластов.

Рисунок 1. Рак предстательной железы. Диагностика и стадирование.

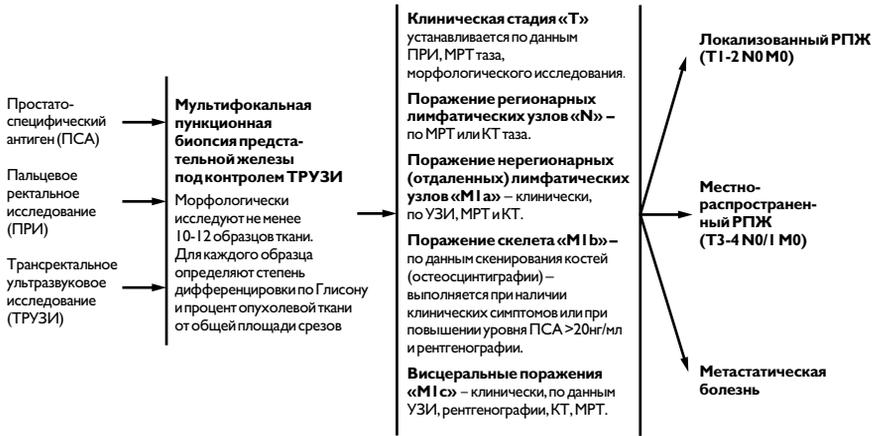
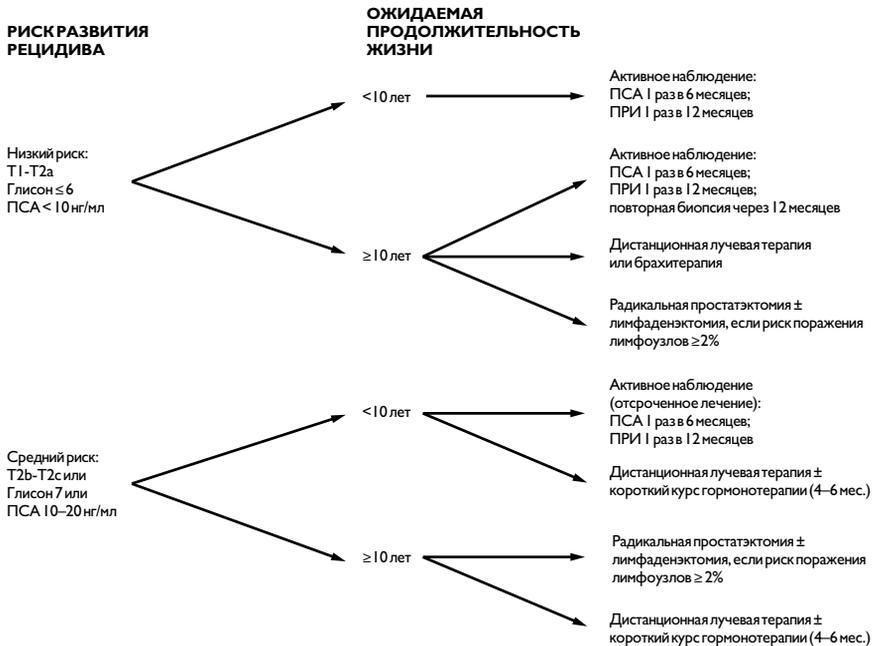
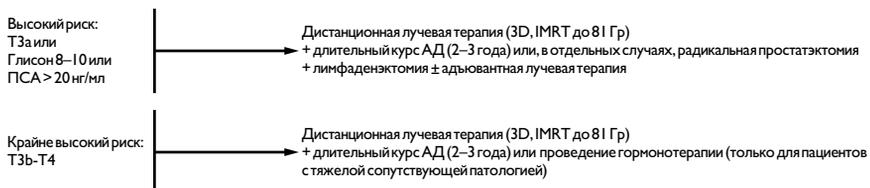
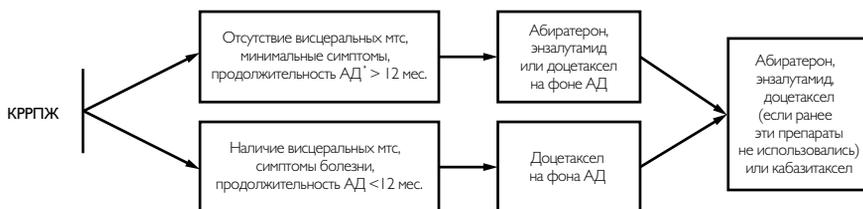


Рисунок 2. Лечение локализованных форм рака предстательной железы (T1-2 N0 M0)



**Рисунок 3. Лечение местнораспространенных форм рака предстательной железы (Т3-4 N0 M0)**
**РИСКРАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА**

**Рисунок 4. Лечение метастатических форм рака предстательной железы**


\*АД – андрогенная депривация

- Основным методом терапии **первой линии у пациентов с ограниченной распространенностью** процесса является АД, 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.
- Пациентам **с высокой распространенностью процесса** (висцеральные метастазы и/или множественные метастазы в костях, из них как минимум один метастаз вне костей таза или позвоночника) возможно проведение комбинированной химиогормонотерапии.
- **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, возможно введение радиоактивных изотопов стронция (Sr-99).
- При развитии **кастрационно-резистентных форм РПЖ** (КРРПЖ) рекомендуется проведение второй и третьей линий гормонотерапии или химиотерапии (доцетаксел, абиратерон, энзалутамид или кабазитаксел).