

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33

Цитирование: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 33

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М.

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

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная 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 РПЖ должно проводиться по системе AJCC (8-е изд. 2017 г.)

Таблица 1. Система стадирования РПЖ

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)		
cTx	–	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	–	Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
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)		
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
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 нерезионарных 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 лимфоузлы 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 РПЖ 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 и лабораторных методов обследования и патоморфологическом заключении.

С целью диагностики заболевания необходимы:

- сбор жалоб и анамнеза (в том числе — семейного анамнеза);
- молекулярно-генетическое исследование на наличие герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA1, BRCA2, ATM) выполняется пациентам с отягощенным наследственным анамнезом в виде наличия рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы у близких родственников или при диагностировании рака предстательной железы у пациента

в возрасте <55 лет; тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — при подозрении на синдром Линча или при наличии данного синдрома у кровных родственников. При выявлении у пациента молекулярно-генетических нарушений показано медико-генетическое консультирование;

- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование;
- МРТ таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) или МРТ (мпМРТ) 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 месяцев.

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 (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

Риск	Описание
	Неблагоприятный 2–3 фактора риска, группа градации 3, $\geq 50\%$ позитивных столбцов
Высокий	Т3а или группа градации 4–5 или ПСА > 20 нг/мл
Очень высокий	Т3b–Т4 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 Т1–4N0M0 выполняются дополнительные исследования (табл. 5).

Таблица 5. Алгоритм обследования больных РПЖ Т1–4N0M0 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. ПЭТ–КТ с такими трэйсерами как простатический специфический мембранный антиген, меченный фторидом натрия (¹⁸F–ПСМА) или галлием (⁶⁸Ga–ПСМА) или ¹¹C холином, несет дополнительную информацию о наличии опухолевых очагов (первичных и метастатических), а также о степени их метаболической активности. При необходимости могут быть выполнены дополнительно рентгенография или КТ или МРТ костных очагов с повышенным накоплением РФП.

ПЭТ/КТ с ПСМА (¹⁸F–ПСМА ⁶⁸Ga–ПСМА) обладает значительно большей специфичностью и чувствительностью в сравнении с традиционными методами диагностики у пациентов с РПЖ, а также может служить основой отбора пациентов на ПСМА-терапию (¹⁷⁷Lu–ПСМА, ²²⁵Ac–ПСМА), но окончательные роль и место данного метода в клинической практике пока не определены.

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, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов (табл. 6), объемом предстательной железы и наличием симптомов

Активное наблюдение подразумевает отсутствие лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием каждые 12 мес. и повторную биопсию по клиническим показаниям в зависимости от динамики ПСА и результатов МРТ. 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 бессимптомным больным групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) ≥ 10 лет, желающих сохранить высокое качество жизни как можно дольше.

Дистанционную ЛТ (ДЛТ) по радикальным программам необходимо проводить с применением методики 3D-конформной и/или IMRT (конформное облучение) и достижением высоких суммарных очаговых доз (СОД). Режим гипофракционирования (60 Гр по 3 Гр за фракцию, 70 Гр по 2,5 Гр за фракцию) принят в качестве стандартного подхода по совокупности нескольких больших рандомизированных исследований и предлагает более удобное для пациентов и более дешевое для государственного бюджета лечение. Стандартное фракционирование также возможно (78–79,2 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию). Ультрагипофракционированный подход (от 5–7 фракций) возможен в центрах с наработанным опытом. ДЛТ 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 возможного самостоятельного метода лечения показана пациентам группы очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, группы низкого риска с ОПЖ ≥ 10 лет и большой группы промежуточного риска. Пациентам групп высокого и очень высокого риска с симптомами РПЖ или ОПЖ ≥ 5 лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с ДЛТ.

Проведение адъювантной АДТ увеличивает общую выживаемость больных групп промежуточного, высокого и очень высокого риска, получающих ЛТ. Рекомендовано назначение адъювантной АДТ в течение 4–6 мес. в группе неблагоприятного промежуточного риска и в течение 1,5–3 лет — в группе высокого и очень высокого риска. Для проведения АДТ необходимо использование медикаментозных методов кастрации; монотерапии бикалу-

тамидом в дозе 150 мг/сут. допустима у пациентов с противопоказаниями к назначению агонистов ГРГ. Хирургическая кастрация в качестве адъювантной АДТ не рекомендована.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — метод радикального хирургического лечения метастатического РПЖ, подразумевает удаление простаты и семенных пузырьков. Тазовая лимфаденэктомия во время РПЭ должна выполняться большим 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 большим 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 в препарате, полученном во время РПЭ — прорастание опухоли через капсулу простаты (pT3a), в семенные пузырьки (pT3b), категории pN0 и ПСА после РПЭ $< 0,1$ нг/мл — показано динамическое наблюдение с отсроченной ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию) до момента повышения ПСА. При наличии опухоли по краю хирургического разреза (R+) у пациентов с категорией pN0 возможно применение двух лечебных опций: немедленная или отсроченная до момента повышения ПСА ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию). При наличии определяемого ПСА ($\geq 0,1$ нг/мл) после РПЭ рекомендуется немедленная ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию). Назначение сочетанной АДТ (6 мес.) с ДЛТ определяется уровнем ПСА и рекомендуется при уровне ПСА $> 0,6$ нг/мл на момент назначения ДЛТ. Для пациентов с категорией pN+ рекомендуется адъювантная ДЛТ в комбинации с АДТ (1,5–3 года). Применение длительной адъювантной АДТ (1,5–3 года) без ДЛТ или активное наблюдение с отсроченным лечением в случае появления признаков биохимического и/или радиологического прогрессирования рекомендуется для пациентов с ОПЖ < 5 лет.

АДТ может рассматриваться как самостоятельный метод лечения больных групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ < 5 лет. В этих случаях 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 ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		10–20 лет	Активное наблюдение
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Низкий	-	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Промежуточный	Благоприятный	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ 2% ¹
		< 10 лет	ДЛТ или брахитерапия или выжидательная тактика (метод выбора)
	Неблагоприятный	≥ 10 лет	РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ 2% ¹ или ДЛТ или брахитерапия ± АДТ 4 мес.
		< 10 лет	ДЛТ или брахитерапия ± АДТ 4 мес. или выжидательная тактика (метод выбора)
Высокий и очень высокий	-	≥ 5 лет или есть симптомы	ДЛТ с АДТ 1,5–3 года или ДЛТ + брахитерапия с АДТ 1,5–3 года или РПЭ с ТЛАЭ ¹
		< 5 лет или нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ или ДЛТ

РПЭ — радикальная простатэктомия; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия.

¹ При rT3a–b или R + c неопределяемом ПСА — начальное наблюдение с отсроченной ДЛТ до момента повышения ПСА.; при pN + — адъювантная ДЛТ с 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, могут быть радикально излечены.

Кандидатами для спасительного локального лечения местного рецидива после ДЛТ являются больные РПЖ cT1–T2N0M0 с ОПЖ >10 лет, ПСА на момент рецидива <10 нг/мл, временем удвоения ПСА >10 мес., отсутствием признаков диссеминации опухоли по данным сканирования костей, КТ легких, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА, ¹⁸F или ¹¹C холином. Методами радикального лечения местного рецидива РПЖ после ДЛТ являются РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU). Альтернативой локальным методам лечения является АДТ.

Пациентам с местным рецидивом гормоно-чувствительного рака предстательной железы (ГЧРПЖ) после радикального лечения, не являющимся кандидатами для эрадикации опухоли с помощью локальных методов воздействия, показано проведение АДТ агонистами или антагонистом ГРГ, в том числе в интермиттирующем режиме; хирургическая кастрация — менее желательная альтернатива медикаментозной 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. Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим ГЧРПЖ (мГЧРПЖ) 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. Локальное лечение первичной опухоли при метастатическом гормоно-чувствительном раке предстательной железы

Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью опухолевого процесса (не более 3-х метастазов в костях при отсутствии висцеральных метастазов) показана ДЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 недель или СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 недель). Данный подход способствует увеличению общей выживаемости.

3.3.1.2. Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоно-чувствительном раке предстательной железы

ДЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3-х очагов) с использованием методики аблационной ЛТ (SABR) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые хотят избежать АДТ.

3.3.1.3. Системное лечение метастатического гормоно-чувствительного рака предстательной железы

Всем пациентам с мГЧРПЖ показано проведение комбинированной терапии, основанной на АДТ (хирургическая кастрация или агонисты или антагонист ГРГ) в сочетании с антиандрогенами второго поколения (апалутамид, энзалутамид) или ингибитором стероидогенеза (абиратерон ацетат с преднизолоном) или доцетакселом. АДТ в самостоятельном виде (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена больным с противопоказаниями к комбинированному лечению.

АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ, РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МГЧРПЖ

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Недостатками метода являются хирургические осложнения и необратимый характер гормональных изменений в мужском организме.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью агонистов или антагониста ГРГ. Из группы аналогов ГРГ используются гозерелин, трипторелин, лейпрорелин или бусерелин. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) одновременно с назначением агонистов ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами первого поколения (предпочтительнее бикалутамид) в течение первых 2 недель. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ, при этом введение в схему лечения антиандрогенов первого поколения для предотвращения феномена «вспышки», не требуется. При мГЧРПЖ не рекомендовано применять монотерапию антиандрогенами в качестве альтернативы терапии агонистами/антагонистами ЛГРГ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами первого поколения уступает кастрационной терапии по показателю общей выживаемости; эффективность монотерапии антиандрогенами второго поколения не изучена и также не должна применяться в клинической практике.

АДТ должна назначаться незамедлительно после диагностирования мГЧРПЖ. Отсроченное назначение АДТ ассоциировано со снижением общей выживаемости по сравнению с немедленной терапией метастатического РПЖ и не рекомендовано к рутинному использованию в широкой клинической практике.

У отдельных больных мГЧРПЖ с противопоказаниями к комбинированному лечению и группой градации РПЖ 1–3 допустимо использование кастрационной терапии агонистами/антагонистами ГРГ в интермиттирующем режиме. Интермиттирующая АДТ в данной группе больных не уступает постоянной терапии по показателю общей выживаемости, снижая частоту осложнений в периоды вне лечения и уменьшая стоимость лечения у дан-

ных пациентов. При ее использовании у больных с градацией РПЖ 4–5 показатели общей выживаемости могут снижаться. При проведении интермиттирующей АДТ 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, после чего больной переводится на постоянный режим АДТ. Применение значения ПСА 20 нг/мл как стартовой точки для возобновления лечения приводит к снижению общей выживаемости.

КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ, ОСНОВАННЫЕ НА СОЧЕТАНИИ КАСТРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МГЧРПЖ

1. Комбинированная химиогормонотерапия рекомендована больным с высокой распространенностью опухолевого процесса при отсутствии противопоказаний к цитотоксическому лечению: доцетаксел 75 мг/м^2 в/в кап. каждый 21 день (до 6 курсов, без преднизолона) в комбинации с АДТ (агонисты/антагонисты ГРГ) до прогрессирования. Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8%. Требуется тщательный мониторинг данного и других видов токсичности (использование Г-КСФ продленного действия, не прямых антикоагулянтов, профилактика кардиотоксичности и т. д.). После завершения терапии доцетакселом продолжение АДТ в сочетании с энзалутамидом (160 мг/сут.) или апалутамидом (240 мг/сут.) до прогрессирования болезни способствует увеличению выживаемости без рентгенологического прогрессирования, но не влияет существенно на показатели общей выживаемости больных.
2. Комбинированная ГТ абиратероном 1000 мг/сут. (+преднизолон 10 мг/сут.) в сочетании с АДТ непрерывно длительно, до прогрессии заболевания, может быть рекомендована (по решению врачебной комиссии) больным МГЧРПЖ с высокой распространенностью процесса или группы высокого риска (наличие не менее 2 из 3 нижеследующих критериев: сумма Глисона ≥ 8 , ≥ 3 метастазов в костях, висцеральные очаги) при отсутствии противопоказаний к назначению абиратерона. Терапия абиратероном ассоциирована с риском развития гиперминералокортицизма (повышение артериального давления, задержка жидкости и гипокалиемия), что требует его использования в комбинации с преднизолоном, селекции кандидатов для лечения в соответствии с коморбидным фоном, а также мониторинга и своевременной коррекции нежелательных явлений.
3. Кастрационная терапия в сочетании с антиандрогенами второго поколения апалутамидом (240 мг/сут.) или энзалутамидом (160 мг/сут.) непрерывно длительно, до прогрессии заболевания, показана больным МГЧРПЖ независимо от степени распространенности опухолевого процесса. У пациентов, не получавших ранее терапию доцетакселом по поводу МГЧРПЖ (в комбинации с АДТ), данные подходы обеспечивают существенное

увеличение не только времени до рентгенологического прогрессирования, но и общей выживаемости. Специфическим нежелательным явлением для антиандрогенов второго поколения является развитие судорог, падений и патологических переломов (<1%, в большинстве случаев — 1–2 степени тяжести). Характерным для терапии апалутамидом нежелательным явлением является кожная сыпь.

Кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами первого поколения (флутамид, бикалутамид, ципротерон ацетат) не рекомендована к использованию при мГЧРПЖ, так как не приводит к клинически значимому увеличению общей выживаемости по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме.

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 в 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 ЛГРГ	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	
Стероидные	Ципротерона ацетат 100 мг внутрь 2 раза в день
Нестероидные, 1 поколение	Флутамид 250 мг 3 раза/сут. каждые 8 часов Бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с АДТ для предотвращения феномена «вспышки» или 150 мг 1 раз в сутки в монорежиме
Нестероидные, 2 поколение	Энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки ¹ Апалутамид 240 мг 1 раз в сутки ¹ Даролутамид 600 мг x 2 раза в сутки ¹
Ингибиторы стероидогенеза	Абиратерон ацетат 1000 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг внутрь 1 раз в сутки ¹
Химиопрепараты	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в комбинации с преднизолоном внутрь 10 мг в сутки ¹ Кабазитаксел 20–25 мг/м ² в/в капельно, 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки ¹

¹ На фоне продолжающейся АДТ агонистами/антагонистами ГРГ

3.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Длительная АДТ приводит к развитию кастрационно-резистентной фазы заболевания. Критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) являются наличие кастрационного уровня тестостерона (менее 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 на сканограммах или прогрессирование по критериям RECIST). Основными принципами лечения КРРПЖ являются следующие:

- всем больным КРРПЖ показано продолжение АДТ, что позволяет увеличить общую выживаемость;
- для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие общую выживаемость и качество жизни;
- все больные КРРПЖ с метастазами в костях должны получать остеомодифицирующие препараты.

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 и смерти от КРРПЖ имеют больные со временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. Данной категории пациентов показано назначение нестероидного антиандрогенов второго поколения энзалутамида (160 мг/сут.), апалутамида (240 мг/сут.) или даролутамида (600 мг $\times 2$ раза в сутки) до прогрессирования в комбинации с продолжающейся АДТ (длительно). Этот лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому увеличению времени до появления отдаленных метастазов, времени до появления симптомов болезни и увеличению медианы общей продолжительности жизни.

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 (в комбинации с преднизолоном) или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерон ацетат + преднизолон или энзалутамид) или системной альфа-радиотерапии радием-223 (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ. Все перечисленные препараты увеличивали общую выживаемость 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 отсутствии 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 АДТ; интервал между введе-

ниями — 21 день, длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности. Характерными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциированными с ХТ доцетакселом, являются симптомы гематологической, кардиальной, гастро-интестинальной токсичности, полинейропатия.

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 артериальная гипертензия, задержка жидкости и гипокалиемиа.

Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецепторов второго поколения, который 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 или увеличение дозы, замена антиандрогенов первого поколения, отмена антиандрогенов, назначение кортикостероидов, кетоконазола, эстрогенов и октреотида, не увеличивают общую выживаемость 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

Кабазитаксел, энзалутамид, абиратерона ацетат или радий-223 являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали увеличение общей выживаемости 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. ХТ кабазитакселом в дозе 25 мг/м² ассоциирована с высоким риском развития нейтропении 3–4 ст. (42% случаев) и диареи 1–4 ст. (до 32% случаев). 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 и снижает риск развития осложнений 3–4 ст. в 2–3 раза. Профилактическое назначение Г-КСФ существенно снижает риск развития нейтропении на фоне лечения.

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

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

Возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (пациентам, получавшим доцетаксел) или радия хлорида [^{223}Ra]. Данные, основанные на результатах ретроспективного и проспективного анализа клинических исследований, свидетельствуют о наличии возможной перекрестной резистентности абиратерона и энзалутамида при их последовательном назначении. При прогрессировании процесса в течение 12 мес. после начала терапии абиратероном или энзалутамидом по поводу КРРПЖ терапия кабазитакселом более эффективна, чем смена гормонального агента.

3.3.2.2.3. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

Больным КРРПЖ с метастазами в костях и наличием симптомов при отсутствии висцеральных метастазов возможно проведение терапии РФП радием хлоридом [^{223}Ra] — 6 инъекций (в дозе 55 кБк/кг) 1 раз в 4 нед. Показанием для начала терапии радием хлоридом [^{223}Ra] 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 Ra-223 лежит его способность конкурентно замещать кальций и образовывать комплексное соединение с гидроксипатитами костной ткани, что обеспечивает избирательное воздействие на зоны патологически усиленного минерального метаболизма (метастатические очаги в костях). Данная терапия статистически значимо увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.) и общую выживаемость 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 хлорида [^{223}Ra] не приводит к увеличению риска гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях терапии.

Применение других РФП, основанных на бета-эмиттерах (самарий оксабифор [Sm-153], стронций хлорид [Sr-89]), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома и улучшения качества жизни. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных в рандомизированных исследованиях не изучалось. Их применение может увеличивать риски развития гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях.

3.3.2.3. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1, BRCA2, ATM или микросателлитной нестабильности

Вероятность выявления герминальных и соматических мутаций в одном из генов гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA2, BRCA1 и ATM) при КРРПЖ может достигать 15%. Наиболее часто выявляемой мутацией является мутация в гене BRCA2 (до 5,3% всех случаев

мКРРПЖ). При данных молекулярных нарушениях терапия PARP-ингибитором олапарибом в дозе 300 мг ×2 раза в день у пациентов метастатическим КРРПЖ при прогрессии заболевания на фоне или после использования антиандрогенов второго поколения (энзалутамид) и/или ингибиторов стероидогенеза (абиратерон ацетат) значительно увеличивает частоту объективных ответов, улучшает выживаемость без прогрессирования болезни и общую выживаемость в сравнении с назначением другого гормонального агента нового поколения.

Вероятность обнаружения MSI-H у пациентов РПЖ не превышает 3%. При выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне или после ХТ доцетакселом (и/или кабазитакселом) и антиандрогенами нового поколения показано применение пембролизумаба 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности при отсутствии противопоказаний к его назначению.

3.3.2.4. 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 этопозиды и цисплатина, карбоплатина и этопозиды, доцетаксела и карбоплатина.

3.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Назначение остеомодифицирующих препаратов (ОМА) — бисфосфонатов и деносумаба — способствует репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома и показано больным с метастазами КРРПЖ в кости.

Добавление золедроновой кислоты 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 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) также является высокоэффективным методом купирования боли в локализованном участке метастатического поражения и уменьшения риска патологических переломов в обрабатываемом объеме.