

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России находится на 2-ом месте после рака легкого и 4-ом месте – в структуре смертности. У лиц моложе 40 лет РПЖ отмечается 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 кровных родственников, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. В 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 4-х компонентов:

- теста на простатоспецифический антиген (ПСА),
- пальпация простаты через прямую кишку,
- трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ),
- трансректальная пункционная биопсия предстательной железы.

Простатоспецифический антиген продуцируется секреторным эпителием предстательной железы и является протеолитическим ферментом, участвующим в поддержании оптимальных реологических параметров семенной жидкости. В физио-

логических 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».

При трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) опухоль представлена гипозоногенными участками в структуре простаты. 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 (10-12 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 входит остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная или рентгеновская компьютерная томография малого таза, рентгенография грудной клетки.

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 стойкое излечение в результате выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) или проведения лучевой терапии (ЛТ) по радикальным программам.

- РПЭ может быть выполнена из позадилонного или промежностного доступов, а также посредством лапароскопической (в т.ч. и роботизированной) техники.
- Лучевое лечение 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}I , ^{103}Pd или ^{192}Ir).
- 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) в сочетании с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, наличие которой увеличивает вероятность осложнений операции, лучевой или лекарственной терапии, допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Терапия местно-распространенного (T3-4N0/M0) и диссеминированного (наличие метастазов) РПЖ часто приводит к длительной ремиссии. Выполнение РПЭ может быть рекомендовано при стадии T3aN0/M0, уровне ПСА < 20 нг/мл, сумме баллов по шкале Глисона \leq 8 и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. При стадии T3-4N0/M0 рекомендуется проведение ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией (АД) (не менее 2-х лет) (Рис.2). Андрогенная депривация в монорежиме оправдана лишь в тех случаях, когда выполнение РПЭ или проведение ДЛТ невозможно по причине ослабленного состояния пациента.

Больным метастатическим раком предстательной железы в качестве первой линии терапии показано проведение АД методом кастрации (хирургической либо медикаментозной) с применением или без антиандрогенных препаратов, нарушающих взаимодействие дигидротестостерона с рецепторами андрогенов в ядрах опухолевых клеток:

- Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхиэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек.
- 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. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» до начала терапии агонистами проводится терапия антиандрогенами в течение 2-х 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.

Другим подходом к устранению андрогенной стимуляции ПЖ и подавлению роста опухоли является применение антиандрогенов. 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. Существенных различий в эффективности лечения распространенного РПЖ между стероидными и нестероидными антиандрогенами не выявлено. Антиандрогенные препараты применяются длительно, иногда в течение нескольких лет, вплоть до наступления вторичной гормонорезистентности опухоли.

- Стандартными дозами ципротерона ацетата при пероральном применении считаются 100 мг 2 раза в день в варианте монотерапии или 50 мг 2 раза в день после кастрации. Кроме того, возможно использование пролонгированного препарата по 300 мг масляного раствора ципротерона ацетата внутримышечно 1 раз в 14 дней, если ранее была выполнена хирургическая кастрация; при сохраненной ткани яичек препарат рекомендуется вводить по 300 мг 1 раз в неделю.
- Флутамид назначается по 250 мг 3 раза в день, бикалутамид – по 150 мг 1 раз в день в режиме монотерапии и по 50 мг 1 раз в день в сочетании с аналогами ЛГРГ или после хирургической кастрации.

В настоящее время доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) на начальных этапах лечения не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии. Поэтому орхиэктомия, применение агонистов/антагонистов ЛГРГ и МАБ являются равноценными методами лечения распространенного РПЖ. Переход на МАБ можно считать безусловно оправданным только в тех случаях, когда терапевтические возможности кастрации и терапии антиандрогенами, используемых по отдельности, исчерпаны. В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на посткастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл).

В последние годы ведется активное изучение интермиттирующей андрогенной блокады (ИАБ). К сожалению, 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 андрогенной депривации снижение эффективности эндокринной терапии удастся замедлить и частично компенсировать такими приемами как замена одних антиандрогенных препаратов другими, увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение кортикостероидов. Также возможно применение эстрогенов (гексэстрол 2% масляный раствор по 4 мл внутримышечно ежедневно курсами по 3-6 недель).

КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ РПЖ

Больные кастрационно-резистентным раком предстательной железы подлежат химиотерапии. Также возможно проведение второй линии гормонотерапии абиратероном ацетатом (при отсутствии или минимальных симптомах метастатического процесса).

В качестве 1-й линии химиотерапии стандартным препаратом для использования является доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки р.о. ежедневно; интервал между введениями 21 день, длительность лечения – до прогрессирования или непереносимой токсичности. В качестве альтернативы, но с меньшей эффективностью, может быть использована комбинация митоксантрона 10 мг/м² внутривенно каждые 3 недели и преднизолона 10 мг/сутки р.о. ежедневно.

В качестве 2-й линии терапии после доцетаксела применяются препараты кабазитаксел или абиратерон.

- Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 25 мг/м² 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 увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 2,4 мес. в сравнении с митоксантроном.

- Абиратерон ацетат является ингибитором СYP17, 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 увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 3,9 мес. в сравнении с плацебо при использовании ее после доцетаксела у больных после развития кастрационно-резистентного РПЖ.

При метастатическом поражении скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение бисфосфонатов, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Наиболее эффективным препаратом этой группы считается золедроновая кислота (по 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней длительно). 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 Деносумаб, представляющего собой человеческое моноклональное антитело и являющегося ингибитором RANK-лиганда – регулятора активности остеокластов.

Рисунок 1. Диагностика и стадирование.

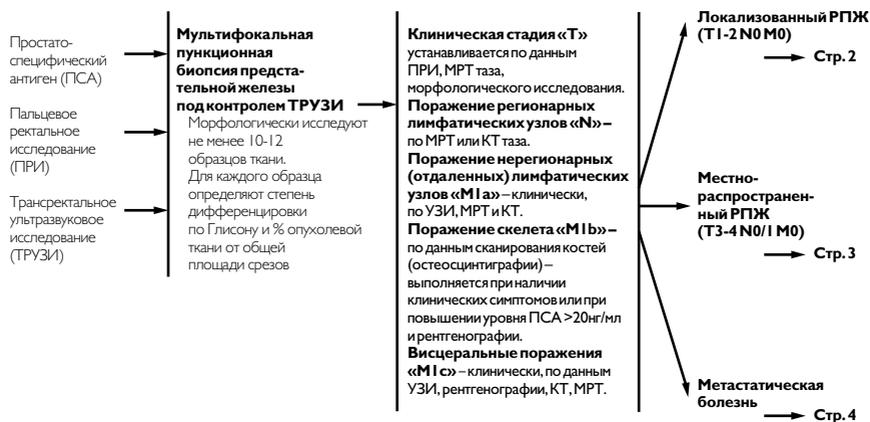
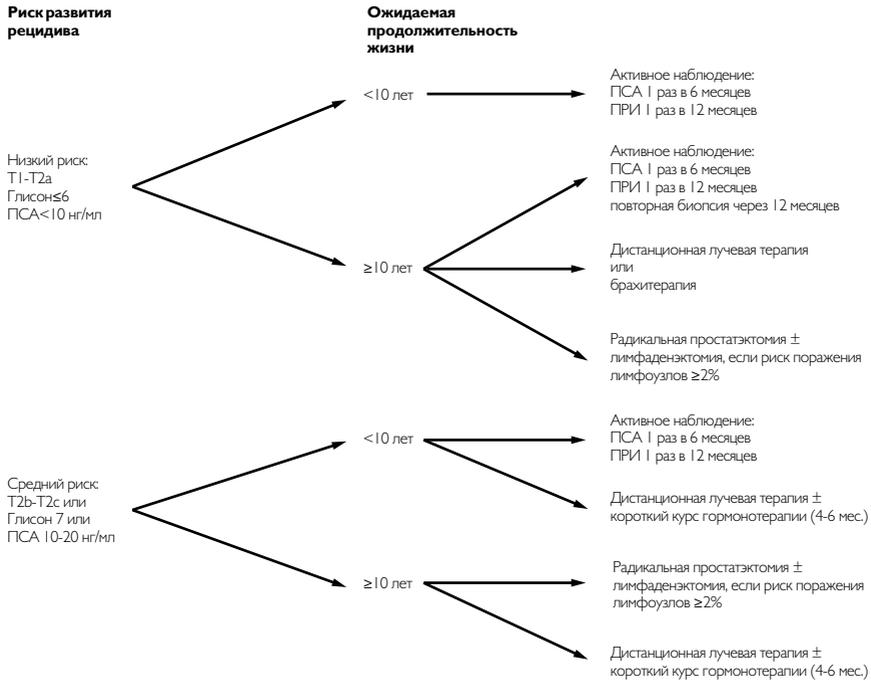


Рисунок 2. Лечение локализованных форм (T1–2 N0 M0).**Рисунок 3. Лечение местно-распространенных форм (T3–4 N0 M0).**