

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ 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.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33

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 рака предстательной железы

Должно проводиться по системе AJCC (8 изд., 2017 г.)

Цитирование: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).33

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 неопределяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
cT1a	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤ 5% образцов удаленной ткани
cT1b	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в > 5% образцов удаленной ткани
cT1c	–	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, непальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)		
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 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 региональным лимфатическим узлам относят узлы таза ниже бифуркации общей подвздошной артерии

1.2. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

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

Таблица 2. Степени злокачественности по Глиссону (Gleason grade)

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

Для определения группы риска РПЖ категорий Т1–4N0M0 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 (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы и рак 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 ТРУЗИ или МРТ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

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

ТРУЗИ является основным методом визуального контроля за 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 биопсии, 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 через 3–6 месяцев.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ должны быть обследованы с целью определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM.

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

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

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

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

С целью стадирования заболевания при стадиях РПЖ 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	Сканирование костей 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 такими трейсерами как простатический специфический мембранный антиген, меченный фторидом натрия (¹⁸F-ПСМА) или галлием (⁶⁸Ga-ПСМА), ¹⁸F фторид натрия, ¹¹C холин. Пациентам с повышенным накоплением РФП выполняется рентгенография или КТ или МРТ костей.

ПЭТ/КТ с ПСМА (¹⁸F-ПСМА ⁶⁸Ga-ПСМА) обладает значительно большей ак-
куратностью, специфичностью и чувствительностью в сравнении с традици-
онными методами диагностики у пациентов РПЖ в группе высокого риска, но
окончательные роль и место данного метода для рутинного использования
в клинической практике пока не определены.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение неметастатического РПЖ

Подходами к ведению больных неметастатическим РПЖ, рекомендован-
ными в клинической практике, являются активное наблюдение, радикальная
простатэктомия, ЛТ (дистанционная, брахитерапия), андроген-депривацион-
ная терапия (АДТ) и выжидательная тактика. Выбор метода осуществляется
индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих
заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ), расчетным рис-
ком 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., паль-
цевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием и повторную

биопсию простаты каждые 12 мес. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: появление аденокарциномы группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате. Активное наблюдение в качестве возможной опции показано бессимптомным больным групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ОПЖ ≥ 10 лет, желающих сохранить высокое качество жизни как можно дольше.

Дистанционную ЛТ по радикальным программам необходимо проводить с применением методики 3D-конформной и/или IMRT дистанционной ЛТ (конформное облучение) с достижением высоких СОД. Режим гипофракционирования (60 Гр по 3 Гр за фракцию, 70 Гр по 2,5 Гр за фракцию) принят за стандартный подход по совокупности нескольких больших рандомизированных исследований и предлагает более удобное для пациентов и более дешевое для государственного бюджета подход. Стандартное фракционирование также возможно (78–79,2 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию). Дистанционная ЛТ показана в качестве возможной опции больным групп очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, групп низкого риска с ОПЖ ≥ 10 лет, групп промежуточного, высокого и очень высокого риска.

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

Проведение адъювантной 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 и в течение 1,5–3 лет — в группах высокого и очень высокого риска. Для проведения АДТ необходимо использование медикаментозных методов кастрации или допустима монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут. Хирургическая кастрация в качестве адъювантной АДТ не рекомендована.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — метод радикального хирургического лечения метастатического РПЖ, предполагает удаление простаты и семенных пузырьков. Тазовая лимфаденэктомия во время РПЭ должна выполняться больным групп промежуточного риска с расчетной вероятностью поражения лимфоузлов таза $\geq 2\%$, а также всем пациентам групп высокого и очень высокого риска. Использование лапароскопического и лапароскопического робот-ассистированного доступов не снижает выживаемость, уменьшая сроки реконвалесценции и функционального выздоровления. РПЭ рекомендована в качестве возможной опции больным групп 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 (проращение опухоли через капсулу простаты (pT3a), в семенные пузырьки (pT3b)), при pN0 и ПСА после РПЭ < 0,1 нг/мл показано динамическое наблюдение с отсроченной дистанционной ЛТ (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 дистанционная ЛТ (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 дистанционная ЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию). Назначение сочетанной АДТ (6 мес.) с дистанционной ЛТ определяется уровнем ПСА и рекомендуется при уровне ПСА > 0,6 нг/мл на момент назначения дистанционной ЛТ. Для пациентов с категорией pN + рекомендуется адъювантная дистанционная ЛТ в комбинации с АДТ (1,5–3 года). Применение длительной адъювантной АДТ (1,5–3 года) без дистанционной ЛТ или активное наблюдение с отсроченным лечением в случае появления признаков биохимического и/или радиологического прогрессирования рекомендуется для пациентов с ОПЖ < 5 лет.

АДТ в самостоятельном виде 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 появлении симптомов РПЖ. Выжидательная тактика показана больным групп очень низкого, низкого и промежуточного риска с ОПЖ < 10 лет и групп высокого и очень высокого риска, не имеющих симптомов РПЖ, с ОПЖ < 5 лет.

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

Риск	Подгруппа	Ожидаемая продолжительность жизни/симптомы	Вид лечения
Очень низкий	–	≥ 20 лет	Активное наблюдение (метод выбора) или дистанционная ЛТ или брахитерапия или РПЭ
		10–20 лет	Активное наблюдение
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Низкий	–	≥ 10 лет	Активное наблюдение или дистанционная ЛТ или брахитерапия или РПЭ
		< 10 лет	Выжидательная тактика

Риск	Подгруппа	Ожидаемая продолжительность жизни / симптомы	Вид лечения
Промежуточный	Благоприятный	≥ 10 лет	Активное наблюдение или дистанционная ЛТ 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 дистанционная ЛТ или брахитерапия ± АДТ (4 мес.)
		< 10 лет	Дистанционная ЛТ или брахитерапия ± АДТ (4 мес.) или выжидательная тактика (метод выбора)
Высокий и очень высокий	–	≥ 5 лет или есть симптомы	Дистанционная ЛТ с АДТ (1,5–3 года) или дистанционная ЛТ + брахитерапия с АДТ (1,5–3 года) или РПЭ с ТЛАЭ ¹
		< 5 лет или нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ или ДЛТ

ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия;

¹ При pT3a–b или R+и неопределяемом ПСА — начальное наблюдение с отсроченной дистанционной ЛТ до момента повышения ПСА; при pN+ — адъювантная дистанционная ЛТ 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 соответственно, могут быть радикально излечены.

Кандидатами для попытки эрадикации опухоли после РПЭ являются пациенты с низким риском наличия метастазов (время удвоения ПСА > 10 мес.) и отсутствием признаков диссеминации опухоли при остесцинтиграфии, КТ легких, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА, ¹⁸F или ¹¹C холином. Методом радикального лечения местного рецидива РПЖ после РПЭ является дистанционная ЛТ ± АДТ. Сочетанная АДТ назначается на 6 мес. и рекомендуется при ПСА > 0,6 нг/мл. Верификация диагноза путем биопсии ложа простаты не является обязательной для принятия решения о проведении дистанционной ЛТ.

Кандидатами для спасительного локального лечения местного рецидива после дистанционной ЛТ 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 при скintiграфии костей, КТ легких, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА, ¹⁸F или ¹¹C холином. Методами радикального лечения местного рецидива РПЖ после дистанционной ЛТ являются РПЭ с ТЛАЭ,

криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU).

Альтернативой локальным методам лечения является АДТ.

Пациентам с местным рецидивом гормоночувствительного 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; 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 гормоночувствительный 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 гормоночувствительном раке предстательной железы

Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью опухолевого процесса (не более 3 метастазов в костях при отсутствии висцеральных метастазов) показана дистанционная ЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 нед. или СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 нед.). Данный подход способствует увеличению продолжительности жизни

3.3.1.2. Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

Проведение дистанционной ЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3 очагов) методикой абляционной ЛТ (SABR) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые хотят избежать АДТ.

3.3.1.3. Системное лечение метастатического гормоночувствительного 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) вместе с агонистами ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами первого поколения (предпочтительнее бикалутамид) в течение первых 2 нед. 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 ГРГ. 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 группой градации РПЖ 1–3 с противопоказаниями к комбинированному лечению допустимо использование кастрационной терапии агонистами/антагонистами ГРГ в интермиттирующем режиме. Интермиттирующая АДТ в данной группе больных не уступает постоянной терапии в отношении общей выживаемости, снижая частоту осложнений в периоды вне лечения и уменьшая стоимость лечения у данных 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 ка-

страционного 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 снижение на 90% от исходного уровня; при местных рецидивах после радикального лечения — до 0,5 нг/мл) терапия прерывается, после чего уровень ПСА определяется каждые 3 мес. При повышении ПСА до 10 нг/мл АДТ возобновляется. Следующий перерыв делается при снижении ПСА до < 4 нг/мл. Циклы повторяются до момента, пока целевые значения ПСА станут недостижимы, и больной переводится на постоянный режим АДТ. Применение значения ПСА 20 нг/мл как стартовой точки для возобновления лечения приводит к снижению 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/м² в/в кап. каждый 21 день (до 6 циклов, 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, непрямых антикоагулянтов, профилактика кардиотоксичности и т. д.). После завершения терапии доцетакселем продолжение АДТ в сочетании с энзалутамидом (160 мг/сут.) или апалутамидом (240 мг/сут.) до прогрессирования болезни способствует увеличению выживаемости без рентгенологического прогрессирования, но достоверно не влияет на показатели общей выживаемости больных.
2. Комбинированная гормонотерапия 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 больным 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 проявлений гиперминералкортицизма (повышение артериального давления, задержка жидкости и гипокалиемия), что требует его использования в комбинации с преднизолоном, а также селекции кандидатов для лечения в соответствии с профилем коморбидного фона, 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 паци-

ентов, 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 продолжительности жизни по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме.

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

Таблица 7. Рекомендуемые 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 ГРГ	Дегареликс в стартовой дозе 240 мг в виде двух инъекций по 120 мг, далее — по 80 мг, инъекции 1 раз в мес., п/к в переднюю брюшную стенку
Антиандрогены • Стероидные • Нестероидные, 1 поколение • Нестероидные, 2 поколение	Ципротерона ацетат 100 мг внутрь 2 раза в день 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 Энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки ¹ Апалутамид 240 мг 1 раз в сутки ¹
Ингибиторы стероидогенеза	Абиратерон ацетат 1000 мг/сут. внутрь однократно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно ¹
Химиопрепараты	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно Кабазитаксел 20–25 мг/м ² в/в капельно, 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. внутрь однократно ¹

¹ На фоне продолжающейся АДТ агонистами/антагонистами ЛГРГ.

3.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Длительная андрогенная депривация приводит к развитию кастрационно-резистентной фазы заболевания. Критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) являются наличие кастрационного уровня тестостерона (менее 50 нг/дл) в сочетании с биохимической прогрессией (повышение ПСА на 50% от надира, 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 продолжительность жизни;
- для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие продолжительность жизни и улучшающие ее качество;
- 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 развития 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.) или апалутамида (240 мг/сут.) до прогрессирования в комбинации с продолжающейся АДТ (длительно). Этот лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому увеличению времени до диагностирования отдаленных метастазов, времени до появления симптомов болезни и увеличению медианы 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 клинических исследованиях.

Доцетаксел может использоваться у пациентов с 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 введениями — 21 день, длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности. Характерными нежелательными явлениями, ассоциированными с ХТ доцетакселом, являются проявления гематологической токсичности, кардиальной, гастроинтестинальной 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 гипокалиемия.

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, увеличение дозы и замена антиандрогенов первого поколения, отмена антиандрогенов, назначение ГКС, 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

Назначение кабазитаксела, энзалутамида, абиратерона ацетата или радия-223 являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали способность увеличивать продолжительность жизни 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/день. 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. Каstrationно-резистентный рпж, прогрессирующий после ингибиторов андрогенного сигнального пути

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

Больным КРРПЖ с метастазами в костях, наличием симптомов и при отсутствии висцеральных метастазов возможно проведение терапии РФП дихлорид радия-223 (Ra-223) — 6 инъекций (в дозировке 55 кБк/кг) каждые 4 нед. Показанием для начала терапии радия-223 дихлоридом служит наличие 3 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 (метастазы в костях). Данная терапия статистически значимо увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.), увеличивает 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-223 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 прогрес-

сирования 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. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1, BRCA2, ATM или с наличием 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 больных в сравнении с назначением другого гормонального агента нового поколения.

Вероятность обнаружения высокого уровня 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 (EP), карбоплатина и этопозиды (EC), доцетаксела и карбоплатина (DC).

3.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Назначение остеомодифицирующих препаратов — бисфосфонатов и деносу-маба — способствует репарации костной ткани и уменьшению интенсивности

болевого синдрома и показано больным мГЧРПЖ с высоким риском скелетных осложнений и всем пациентам с метастазами КРРПЖ в костях.

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 облучаемом объеме.