

Практическое руководство по диагностике и лечению рака предстательной железы

Национальной всеобщей сети по борьбе со злокачественными новообразованиями (NCCN) США, 2013 г.

В США рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование у мужчин (на втором месте – рак легких). Заболеваемость РПЖ в последние десятилетия увеличивалась благодаря внедрению национального скрининга простатического специфического антигена (ПСА), который позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях. В то же время смертность от РПЖ снижалась примерно на 4% в год, что объясняется повышением осведомленности общества о данной проблеме, а также ранним выявлением и лечением РПЖ.

Определение стадии заболевания

Оптимальное лечение РПЖ требует оценки риска, а именно ответа на два ключевых вопроса:

- какова вероятность того, что рак ограничен предстательной железой (ПЖ)/распространился в регионарные лимфоузлы (ЛУ)?
- какова вероятность прогрессирования/метастазирования рака после лечения?

Прогностическая группа (табл.) определяется на основании:

- клинической (TNM) стадии по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ);
- оценки по шкале Глисона по данным гистологического исследования биоптата;
- уровня ПСА в сыворотке.

Визуализирующие методы (ультразвук, магнитно-резонансное исследование – МРТ) интенсивно изучались, однако пока им не удалось занять свое место среди обязательных мероприятий для стадирования.

Каждая из указанных трех характеристик определяет патологическую стадию и исход лечения, однако более точный прогноз можно сделать, объединив отдельные факторы в группы риска, которые легко запоминаются, но в то же время содержат неоднородные популяции пациентов.

Определение патологической стадии является очень важным для принятия клинических решений, в частности о необходимости проведения более интенсивной терапии (например, увеличение дозы, трехмерная конформная внешняя лучевая терапия (ЛТ) или изменения хирургической тактики (например, резекция нервно-сосудистого пучка).

Для оценки прогноза пациента в ходе лечения используется понятие «биохимический рецидив» (повышение ПСА, происходящие после радикальной локальной терапии). Чем короче срок удвоения ПСА, тем выше риск развития отдаленных метастазов и смерти от РПЖ. Не все биохимические рецидивы являются клинически значимыми; для оценки риска смерти лучше использовать именно время удвоения ПСА.

Первичная опухоль (T, tumor)

Клиническая классификация

Tx	Первичную опухоль оценить невозможно
T0	Признаки первичной опухоли отсутствуют
T1	Клинически бессимптомная опухоль, которая не пальпируется и не визуализируется
T1a	При гистологическом исследовании опухоль обнаружена в ≤5% удаленной ткани
T1b	При гистологическом исследовании опухоль обнаружена в >5% удаленной ткани
T1c	Опухоль обнаружена при тонкоигольной биопсии, проведенной по различным показателям (например, при повышенном уровне ПСА)
T2	Опухоль ограничена ПЖ (опухоль, обнаруженная в одной или обеих долях при помощи тонкоигольной биопсии, которая не пальпируется и четко не визуализируется, классифицируется как T1c)
T2a	Опухоль охватывает половину одной доли или менее
T2b	Опухоль охватывает более половины одной доли, но не обе доли
T2c	Опухоль охватывает обе доли
T3	Опухоль прорастает простатическую капсулу (инвазия в верхушку ПЖ или в простатическую капсулу (но не за ее пределы) классифицируется как T2)
T3a	Экстракапсулярный рост (одно- или двусторонний)
T3b	Инвазия опухоли в семенной пузырек (пузырьки)

T4 Кроме семенных пузырьков опухоль фиксируется или прорастает в другие близлежащие органы: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцы-леваторы и/или стенку таза

Патологическая классификация (pT)

Патологическая классификация при опухоли T1 не применяется.

pT2	Опухоль ограничена ПЖ
pT2a	Односторонний процесс с вовлечением половины одной доли или менее
pT2b	Односторонний процесс с вовлечением более половины одной доли, но не обеих долей
pT2c	Двусторонний процесс
pT3	Экстрапростатическое распространение опухоли
pT3a	Экстрапростатическое распространение опухоли (положительный хирургический край должен быть обозначен по дескриптору R1 – «остаточный микроскопический рак»)
pT4	Инвазия мочевого пузыря, прямой кишки

Регионарные ЛУ (N, nodes)

Клиническая классификация

Nx	Наличие метастазов в регионарных ЛУ оценить невозможно
N0	Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
N1	Метастазы в регионарном (-ых) ЛУ

Патологическая классификация

pNx	Гистологическое исследование регионарных ЛУ не проводилось
pN0	Положительные ЛУ отсутствуют
pN1	Метастазы в регионарном (-ых) ЛУ

Отдаленные метастазы (M, metastasis)

M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Метастазы в ЛУ, не относящихся к регионарным
M1b	Метастазы в костях
M1c	Метастазы другой локализации с костными метастазами или без них

По гистопатологическому типу классифицируются железистый рак (аденокарцинома) и плоскоклеточный рак (при саркоме и переходноклеточном РПЖ эта классификация не применяется). При описании железистого рака используются термины «слизеообразующий», «перетневидноклеточный», «протоковый» («дуктальный»), «аденосквамозный», «нейроэндокринная мелкоклеточная карцинома». Переходноклеточный РПЖ классифицируется как опухоль уретры.

Гистопатологическая степень (G)

Оптимальным методом определения гистопатологической степени дифференцировки РПЖ считается оценка по шкале Глисона (Gleason), так как она учитывает гетерогенность, присущую РПЖ, и имеет доказанное высокое прогностическое значение. При исследовании опухолевой ткани ПЖ патолог оценивает два наиболее характерных участка по пятибалльной шкале; полученная в результате сложения этих оценок сумма Глисона варьирует от 2 до 10 баллов.

Глисон X	Степень оценить невозможно
Глисон ≤6	Хорошо дифференцированная опухоль (легкая неоплазия)
Глисон 7	Средне дифференцированная опухоль (умеренная неоплазия)
Глисон 8-10	Плохо дифференцированная или недифференцированная опухоль (выраженная анаплазия)

Активное наблюдение

Активное наблюдение (также упоминается как «выжидательная тактика», «осторожное выжидание», «отсроченное лечение») включает активный мониторинг течения заболевания с готовностью немедленно вмешаться в случае прогрессирования рака или неизбежности появления симптомов. Соответственно, активное наблюдение требует точного стадирования процесса, оценки ожидаемой продолжительности жизни, выявления сопутствующих заболеваний и активного мониторинга пациента.

Таблица. Анатомическая стадия / прогностическая группа

Группа	T	N	M	ПСА	Глисон
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	<20	X
IIB	T2c	N0	M0	Любое	Любое
	T1-2	N0	M0	≥20	≥8
	T1-2	N0	M0	Любое	Любое
III	T3a-b	N0	M0	Любое	Любое
IV	T4	N0	M0	Любое	Любое
	Любое	N1	M0	Любое	Любое
	Любое	Любое	M1	Любое	Любое

В ряде исследований было показано, что при выжидательной тактике показатели 10-летней выживаемости, скорректированные по качеству жизни, такие же, как и при радикальной простатэктомии или ЛТ. Соответственно, этот подход применим у пациентов с РПЖ низкого риска и у больных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Решение о начале лечения основывается главным образом на появлении симптомов. В то же время у пациентов группы высокого риска показатели 5-летней общей и болезнеспецифической выживаемости при активных вмешательствах могут быть лучше, чем при выжидании до развития симптомов.

Пациент и врач, принимающие участие в активном наблюдении, должны четко осознавать, что со временем уровни ПСА и сама опухоль могут расти. Пациенту следует быть готовым к пересмотру решения о начале лечения. Ключевыми факторами при этом служат ПСА, гистологическое и клиническое прогрессирование. Как правило, клиническому прогрессированию предшествует гистологическое: при повторных биопсиях увеличивается плоидность и ухудшается оценка по шкале Глисона.

Активное наблюдение обычно применяется у мужчин с РПЖ очень низкого риска при ожидаемой продолжительности жизни <20 лет, а также у мужчин с РПЖ низкого риска при ожидаемой продолжительности жизни <10 лет.

Пациенты с клинически локализованным РПЖ, являющиеся кандидатами на радикальное лечение, но выбравшие активное наблюдение, должны регулярно проходить обследование (в целом чем моложе пациент, тем более частыми и объемными должны быть обследования). Активное наблюдение подразумевает определение уровня ПСА каждые 3 мес, но не реже 1 раза в 6 мес, и проведение ПРИ каждые 6 мес, но не реже 1 раза в год. Биопсию ПЖ можно повторять 1 раз в год. У больных в возрасте 75 лет и старше и у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет повторная биопсия не проводится.

Преимущества активного наблюдения:

- отсутствуют побочные эффекты лечения, которое может быть ненужным;
 - сохраняются привычный уклад и качество жизни пациента;
 - при небольших индолентных опухолях не проводится ненужное лечение;
 - снижаются начальные затраты.
- Недостатки активного наблюдения:
- существует вероятность упустить возможность лечения РПЖ;
 - рак может прогрессировать или метастазировать до начала терапии;
 - лечение большего по объему, более агрессивного рака может быть более интенсивным и сопровождаться более выраженными побочными эффектами;
 - при отсроченной простатэктомии сохранить нервы может быть труднее, что снижает шансы на сохранение потенции после операции;
 - повышенное беспокойство пациента о том, что он живет с нелеченным РПЖ;
 - необходимость в частом медицинском обследовании и периодическом проведении биопсии ПЖ;
 - отдаленные последствия естественного течения нелеченного РПЖ не определены;

Продолжение на стр. 22 .

Практическое руководство по диагностике и лечению рака предстательной железы

Национальной всеобщей сети по борьбе со злокачественными новообразованиями (NCCN) США, 2013 г.

Продолжение. Начало на стр. 21.

• сроки и значение периодичных визуализирующих исследований пока не установлены.

Лучевая терапия

Внешняя ЛТ — один из элементов лечения клинически локализованного РПЖ. У пациентов группы низкого риска умеренно интенсивная ЛТ и радикальная простатэктомия показывают примерно одинаковое влияние на выживаемость без прогрессирования.

На протяжении последних нескольких десятилетий сохраняется интерес к увеличению дозы ЛТ как методу профилактики локальных рецидивов. Обоснованием этому служит благоприятная кривая «доза-ответ». В стандартных двухмерных (2D) методиках, использовавшихся до начала 1990-х гг., дозы не могли превышать 67-70 Гр из-за явлений острой и хронической токсичности. В 1990-х гг. была разработана методика трехмерной конформной ЛТ (3D-КЛТ), связанная с меньшим риском острой токсичности. При 3D-КЛТ пациент располагается в индивидуально выполненной форме из пенопласта (для предотвращения движений во время процедуры); программное обеспечение интегрирует КТ-изображения внутренних органов пациента в объемное изображение, что позволяет направлять высокие дозы ЛТ, генерируемой линейным ускорителем, в объем ткани, соответствующий ПЖ. Менее выраженная острая и отдаленная токсичность в отношении нормальных тканей позволяет использовать более высокие кумулятивные дозы с меньшим риском побочных эффектов. Энергетически-модулированная лучевая терапия (ЭМЛТ) представляет собой усовершенствованную 3D-КЛТ и позволяет осуществлять еще более прицельное лучевое воздействие.

Для пациентов группы низкого риска стандартная доза составляет 75,6-79,2 Гр на ПЖ (с семенными пузырьками или без). Пациенты, относящиеся к группам умеренного и высокого риска, должны получать дозы до 81 Гр.

Одним из ключевых аспектов планирования ЛТ является отбор пациентов, которые получают пользу от облучения тазовых ЛУ и адьювантной гормонотерапии. Пациентам группы высокого риска показано облучение тазовых ЛУ (70-80+ Гр) с неoadьювантной/одновременной/адьювантной гормонотерапией общей продолжительностью 2-3 года (4-6 мес при наличии только одного фактора высокого риска). У пациентов группы умеренного риска возможно облучение тазовых ЛУ + неoadьювантная/одновременная/адьювантная гормонотерапия на протяжении 4-6 мес. Пациентам группы низкого риска облучение тазовых ЛУ и гормонотерапия не показаны.

Внешняя ЛТ у пациентов с РПЖ обладает рядом преимуществ по сравнению с оперативным вмешательством. ЛТ позволяет избежать осложнений, связанных с радикальной простатэктомией (кровотечений; побочных эффектов, ассоциированных с переливанием крови и ее компонентов), а также рисков, связанных с анестезией (инфаркта миокарда, тромбозов легочной артерии). Методики 3D-КЛТ и ЭМЛТ широко доступны (в США — Прим. ред.) и могут использоваться у пациентов различных возрастных групп.

ЛТ ассоциируется с очень низким риском недержания мочи и формирования стриктур, а также с высокой вероятностью сохранения эректильной функции в ближайшем периоде после вмешательства. В комбинации с гормонотерапией ЛТ может излечивать даже поздние стадии РПЖ, так как этот подход воздействует и на опухолевые клетки, находящиеся за пределами ПЖ. С другой стороны, добавление гормонотерапии к ЛТ повышает риск эректильной дисфункции.

К недостаткам внешней ЛТ относится длительность курса лечения (8-9 нед). До 50% пациентов во время лечения имеют симптомы со стороны мочевого пузыря и кишечника. Кроме того, существует низкий, но четко установленный риск продолжительных ректальных симптомов, связанных с лучевым проктитом, а со временем повышается риск эректильной дисфункции. В случае рецидива рака первичная ЛТ ассоциируется с более высоким риском осложнений, чем первичное хирургическое лечение.

Абсолютные противопоказания к проведению ЛТ включают облучение таза в анамнезе, наличие активного воспалительного процесса прямой кишки и постоянный катетер Фоли. К относительным показаниям относятся очень низкая вместимость мочевого пузыря; хроническая умеренная или тяжелая диарея; обструкция мочевого пузыря, требующая установки надлобкового катетера; неактивный язвенный колит.

Брахитерапия представляет собой помещение источников излучения непосредственно в ткань ПЖ. Как правило, используются постоянные имплантаты, теряющие свою радиоактивность со временем. Благодаря малой дальности распространения радиации достигается адекватное облучение ПЖ и минимальное — прямой кишки и мочевого пузыря. Очень высокие дозы при брахитерапии применять невозможно, так как облучение производится со значительно более низкой скоростью, чем при внешней ЛТ, что снижает биологическую эффективность.

В настоящее время используются два основных метода брахитерапии ПЖ — с низкой и высокой скоростью доставки радиации.

Преимущество брахитерапии состоит в том, что лечение проводится амбулаторно за один день. У пациентов низкой группы риска и соответствующими показаниями контроль опухоли при брахитерапии был сопоставим с эффективностью хирургического лечения. У пациентов без предшествующей трансуретральной резекции ПЖ (ТУР) риск недержания мочи минимальный; эректильная функция в ближайшем периоде после вмешательства сохраняется. Недостатки брахитерапии включают необходимость в общей анестезии и риск острой задержки мочи. У значительной части больных дизурические симптомы могут сохраняться на протяжении 1 года после имплантации. Риск недержания мочи выше после ТУР, что связано с острой задержкой мочи и формированием контрактур шейки мочевого пузыря. У многих пациентов спустя годы после брахитерапии развивается прогрессирующая эректильная дисфункция.

Брахитерапия с постоянными имплантатами в качестве единственного метода лечения показана пациентам, относящимся к группе низкого риска. У пациентов группы умеренного риска брахитерапию можно комбинировать с внешней ЛТ (45 Гр) ± неoadьювантной гормонотерапией, но при этом повышается частота осложнений. Пациентам группы высокого риска брахитерапия с постоянными имплантатами обычно не проводится.

У пациентов с ПЖ очень большого или очень малого объема, с симптомами обструкции мочевого пузыря (высокой оценкой по Международной шкале простатических симптомов — IPSS) или предшествующей ТУР использовать брахитерапию не рекомендуется из-за сложности имплантации и высокого риска осложнений. Уменьшить объем ПЖ до приемлемого можно с помощью неoadьювантной гормонотерапии. Для подтверждения адекватности установки имплантата следует обязательно проводить постимплантационную дозиметрию. Рекомендуемые дозы при использовании брахитерапии в качестве единственного метода лечения составляют 145 Гр для йода-125 и 125 Гр для палладия-103.

ЛТ также используется в качестве паллиативного метода при костных метастазах РПЖ. При неverteбральных метастазах в большинстве случаев применяется однократная доза 8 Гр. У больных с множественными метастазами широко используются радиофармпрепараты, содержащие стронций-89 и самарий-153.

Хирургическое лечение

Радикальная простатэктомия является приемлемым методом лечения для всех пациентов, опухоль которых клинически ограничена ПЖ. Однако, учитывая потенциальные периперационные осложнения, радикальная простатэктомия должна проводиться только у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более. В пользу этого подхода свидетельствует тот факт, что среди больных РПЖ группы низкого риска опухолевая специфическая смертность через 20 лет после установления диагноза составляет <10%.

Долгосрочный контроль опухоли достигается у большинства пациентов при использовании как позадилоного, так и промежностного доступа; лучшие результаты лечения обеспечиваются активно оперирующими хирургами и в центрах с большим потоком пациентов. Часто используются лапароскопическая и роботизированная простатэктомия.

Открытая радикальная простатэктомия может сопровождаться значительной кровопотерей, которую можно уменьшить путем тщательного контроля дорсального венозного комплекса и перипростатических сосудов. Лапароскопические и роботизированные операции обычно приводят к меньшей кровопотере. Сохраняя уретру за пределами верхушки ПЖ и избегая повреждения механизма дистального сфинктера, можно значительно улучшить шансы на восстановление контроля над мочеиспусканием после операции. Стриктуры анастомоза, повышающие отдаленный риск недержания мочи, при использо-

вании современных хирургических техник встречаются редко. Восстановление эректильной функции прямо зависит от степени сохранности кавернозных нервов. В настоящее время продолжаются исследования по имплантации нервов у пациентов, подвергшихся расширенной резекции нервно-сосудистых пучков. Ранняя фармакологическая стимуляция эрекции может улучшить восстановление половой функции в последующем. У отдельных пациентов с локальным рецидивом РПЖ, который развился после внешней ЛТ, брахи- или криотерапии, радикальная простатэктомия может использоваться при отсутствии метастазов, однако в таких случаях хирургическое лечение сопровождается высоким риском осложнений (недержание мочи, утрата эрекции, стриктура анастомоза).

Ключевыми моментами при планировании хирургического лечения РПЖ являются решение вопроса об удалении тазовых ЛУ. У пациентов с вероятностью метастазов в ЛУ <2% лимфаденэктомия можно не проводить. Удаление тазовых ЛУ должно осуществляться расширенным способом. Расширенная операция включает удаление ткани всех видимых ЛУ в области, ограниченной наружной подвздошной веной спереди, боковой стенкой таза латерально, стенкой мочевого пузыря медиально, дном таза сзади, связкой Купера дистально и внутренней подвздошной артерией проксимально. Расширенное удаление тазовых ЛУ в два раза чаще обнаруживает метастазы по сравнению с ограниченной операцией, обеспечивает более полное стадирование и может излечивать пациентов с микроскопическими метастазами. Удаление тазовых ЛУ можно проводить лапароскопически, с использованием робототехники или открытым доступом; безопасность операции сопоставима для всех трех методов, частота осложнений не зависит от объема вмешательства.

Гормональная терапия

Гормональная (андрогендепривационная) терапия часто применяется в лечении РПЖ и может проводиться с использованием агонистов или антагонистов ГнРГ (медикаментозная кастрация) или с помощью двусторонней орхиэктомии (хирургическая кастрация); эти два метода обладают одинаковой эффективностью. Комбинированная андрогеновая блокада (медикаментозная или хирургическая кастрация в сочетании с антиандрогенами) и тройная андрогеновая блокада (финастерид или дутастерид, антиандроген и медикаментозная или хирургическая кастрация) не имеют каких-либо дополнительных преимуществ по сравнению с кастрацией как единственным методом лечения. У пациентов с явными метастазами и высоким риском симптомов, связанных с первичной монотерапией агонистом ГнРГ, антиандрогеновая терапия должна предшествовать или сопровождать агонист ГнРГ и продолжаться не менее 7 дней. При использовании антагонистов ГнРГ одновременно назначения антиандрогенов не требуется.

Пациентам, у которых медикаментозная или хирургическая кастрация не привела к адекватному подавлению тестостерона сыворотки (≤ 50 нг/мл), могут быть назначены дополнительные гормональные вмешательства (эстрогены, антиандрогены или стероиды).

С целью снижения риска побочных эффектов может применяться интермиттирующая гормонотерапия, однако долгосрочная эффективность такого подхода не доказана. Антиандрогены в монотерапии уступают по эффективности медикаментозной и хирургической кастрации и поэтому не рекомендуются.

У пациентов с клинически локализованным РПЖ высокого риска или местнораспространенным РПЖ, а также в качестве первичного системного лечения при РПЖ поздних стадий гормонотерапия, как правило, используется в сочетании с ЛТ.

Монотерапия антиандрогенами после завершения первичного лечения изучалась в качестве адьювантной терапии у пациентов с ранним РПЖ как стратегия, направленная на профилактику прогрессирования или рецидива. В исследовании EPC (Early Prostate Cancer) оценивали бикалутамид 150 мг 1 р/сут в качестве адьювантной терапии у 8113 пациентов с РПЖ на активном наблюдении, перенесших ЛТ или радикальную простатэктомию. Основные результаты EPC были опубликованы в 2001 г.; в 2006 г. появились новые данные после 7,5 лет наблюдения. В исследование включали пациентов с локализованным (T1-2, N0) или местнораспространенным РПЖ (T3-4, любое N; или T, N+). Авторы сообщают, что пациенты с локализованным РПЖ не получали клинической пользы от лечения бикалутамидом. В то же время добавление бикалутамида 150 мг к стандартному лечению обеспечило

значительные клинические преимущества у больных с местнораспространенным РПЖ независимо от первичного лечения. Тем не менее общая выживаемость при этом не улучшилась.

Результаты североамериканской части этого исследования были опубликованы отдельно. В эту подгруппу вошли пациенты, подвергшиеся ЛТ или радикальной простатэктомии; больных с метастазами в тазовых ЛУ не включали. Пациентов рандомизировали для получения адьювантной терапии бикалутамидом 150 мг 1 р/сут или плацебо на протяжении 2 лет. При среднем сроке наблюдения 7,7 года клинических событий было мало в обеих группах; по главной конечной точке – выживаемости без прогрессирования – группы также не различались. Однако бикалутамид значительно увеличивал время до прогрессирования ПСА. Авторы пришли к выводу, что эти результаты не поддерживают целесообразность адьювантной терапии бикалутамидом у пациентов с ранним РПЖ.

АДТ ассоциируется с разнообразными побочными эффектами, такими как приливы, вазомоторные нарушения, остеопороз, повышение риска симптомных переломов, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышение риска диабета и кардиоваскулярных заболеваний и др. Как правило, выраженность и частота побочных эффектов повышаются по мере продолжения терапии.

Новые препараты в лечении РПЖ

В апреле 2011 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) одобрило применение **абиратерона ацетата** (ингибитор синтеза андрогенов) в комбинации с низкодозовым преднизолоном для лечения мужчин с метастатическим кастрационнорезистентным РПЖ, получавших ранее химиотерапию с включением доцетаксела. Решение FDA основывалось на результатах исследования III фазы COU-AA-301. В этом клиническом испытании больных рандомизировали для получения абиратерона ацетата 1000 мг перорально 1 р/сут (n=797) или плацебо (n=398); в обеих группах ежедневно применялся преднизон. Медиана общей выживаемости составила 15,8 vs 11,2 мес в группах абиратерона ацетата и плацебо соответственно (p<0,0001). Абиратерон ацетат также увеличивал время до радиологического прогрессирования и уменьшал боль.

В декабре 2012 г. одобрение FDA для абиратерона ацетата было расширено на пациентов, не леченных ранее доцетакселом. В исследовании с этой популяцией больных абиратерона ацетат значительно улучшал выживаемость без радиологического прогрессирования (с 8,3 до 16,5 мес, p<0,01) и медиану общей выживаемости (в группе плацебо – 27,2 мес, в группе абиратерона ацетата – не достигнута, p=0,01).

В августе 2012 г. FDA одобрило применение **энзалутамида** (антагонист андрогеновых рецепторов) для лечения мужчин с метастатическим кастрационнорезистентным РПЖ, получавших ранее доцетаксел. Основанием для такого решения стали результаты рандомизированного плацебо контролируемого исследования AFFIRM, в котором энзалутамид улучшал медиану общей выживаемости с 13,6 до 18,4 мес (p<0,001).

В апреле 2010 г. **сипулейсел-Т** стал первым в своем классе противоопухолевым иммунотерапевтическим препаратом, одобренным FDA. Эта аутологическая вакцина готовится индивидуально путем сбора фракции лейкоцитов, содержащей антигенпрезентирующие клетки, и их обработки простатическим кислым гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (PARGM-CSF), после чего осуществляется реинфузия клеток пациенту. В исследовании III фазы D9902B медиана общей выживаемости в группе сипулейсела-Т составила 25,8 мес по сравнению с 21,7 мес в группе плацебо (p=0,03).

В июне 2010 г. FDA одобрило применение **кабазитаксела** (полусинтетическое производное таксана) у мужчин с метастатическим кастрационнорезистентным РПЖ, ранее получавших доцетаксел. В исследовании III фазы кабазитаксел увеличивал общую выживаемость на 2,4 мес по сравнению с митоксантроном (p<0,0001).

Алгоритм ведения пациентов

Первичная диагностика

Первичное подозрение на РПЖ обычно основывается на патологических данных ПРИ и повышенных уровнях ПСА. Значения ПСА ≤4,0 нг/мл считаются нормальными; однако 15% мужчин с таким «нормальным» ПСА имеют РПЖ и 2% – РПЖ с неблагоприятной оценкой по шкале Глисона. На самом деле не существует такого уровня ПСА, ниже которого РПЖ не обнаруживался бы; в частности, высокочкачественный РПЖ по данным биопсии выявляли у мужчин с ПСА <0,5 нг/мл. Окончательный диагноз требует пункционной биопсии ПЖ, которая обычно проводится урологом под контролем трансректального ультразвука. Биоптаты направляются на гистологическое исследование; при подтверждении РПЖ патолог выставляет оценку по шкале Глисона. Клиническое стадирование основано на классификации TNM за 2009 г.

Первичная клиническая оценка и стадирование

После установления диагноза пациентов стратифицируют для первичных рекомендаций по лечению в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни и наличия симптомов РПЖ.

У бессимптомных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет дальнейшее обследование и лечение могут быть отсрочены до развития симптомов. При наличии факторов высокого риска в отношении развития гидронефроза или метастазов (объемный рак Т3-Т4 или оценка по шкале Глисона 8-10) можно использовать гормонотерапию или ЛТ. У пациентов с поздними стадиями РПЖ активное наблюдение применяется в том случае, когда риск и осложнения лечения перевешивают пользу в отношении продления жизни или улучшения ее качества.

У пациентов с симптомами и/или с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет сканирование скелета показано больным с РПЖ Т1-Т2, которые имеют уровни ПСА >20 (Т1) или >10 (Т2) нг/мл либо оценку по шкале Глисона ≥8. Это исследование также проводится у пациентов с РПЖ Т3-Т4. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) рекомендуются при РПЖ Т3-Т4, а также при РПЖ Т1-Т2 в случае, если риск вовлечения ЛУ превышает 10%. У всех остальных пациентов дополнительных визуализирующих исследований для стадирования не требуется.

После определения стадии процесса пациентов распределяют по группам риска на больных с клинически локализованным РПЖ с очень низким, низким, умеренным и высоким риском рецидива; больных с местнораспространенным РПЖ с высоким риском рецидива; больных с метастатическим РПЖ.

Очень низкий риск рецидива

У мужчин с очень низким риском рецидива (Т1с, Глисон ≤6, ПСА <10 нг/мл, <3 положительных столбиков ткани ПЖ и ≤50% рака в каждом столбике, плотность ПСА <0,15 нг/мл/г) с ожидаемой продолжительностью жизни <20 лет рекомендуется активное наблюдение.

Низкий риск рецидива

К пациентам с низким риском биохимического рецидива относятся пациенты с РПЖ Т1-Т2а, низкой оценкой по шкале Глисона (≤6) и ПСА сыворотки <10 нг/мл. Хотя РПЖ имеют около 40% всех мужчин в возрасте старше 50 лет, клинически рак проявляется только у 1 из 4, и только 1 из 14 умрет от РПЖ. Поэтому для пациентов группы низкого риска с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет рекомендуется активное наблюдение.

При ожидаемой продолжительности жизни пациента 10 лет и более рекомендации по лечению те же, но при этом добавляется третий вариант – радикальная простатэктомия с возможным удалением тазовых ЛУ (если риск вовлечения ЛУ ≥2%). Johansson и соавт. изучали долгосрочное естественное течение нелеченного РПЖ ранних стадий у 223 пациентов на протяжении 21 года наблюдения. В результате было установлено, что большинство РПЖ, диагностированных на ранних стадиях, имеют индолентное (неактивное) течение; тем не менее через значительный промежуток времени возможно прогрессирование опухоли или агрессивное метастазирование. Смертность была значительно (примерно в 6 раз) выше после 15 лет наблюдения по сравнению с первыми 5 годами. Эти данные свидетельствуют в пользу ранней радикальной простатэктомии, особенно у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни, превышающей 15 лет.

Гормонотерапия и криохирургические вмешательства в качестве первичных методов лечения местнораспространенного РПЖ не рекомендуются.

Умеренный риск рецидива

К этой группе относятся пациенты с РПЖ Т2b-Т2с, оценкой по шкале Глисона 7 или значениями ПСА 10-20 нг/мл. Пациенты с несколькими указанными факторами могут быть отнесены в группу высокого риска рецидива.

Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет рекомендуется активное наблюдение, а ЛТ является альтернативой.

Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более показана радикальная простатэктомия с удалением тазовых ЛУ (если вероятность их вовлечения ≥2%). В рандомизированном исследовании с участием 695 больных РПЖ ранних стадий было установлено, что в среднем после 8,2 года наблюдения в группе радикальной простатэктомии смертность от РПЖ, общая смертность, риск метастазирования и локального прогрессирования заболевания были значительно ниже по сравнению с группой, в которой применялось активное наблюдение. Результаты этого исследования предоставили высококачественные доказательства в поддержку радикальной простатэктомии как варианта лечения. Активное наблюдение для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет не рекомендуется.

Еще одним вариантом лечения является внешняя ЛТ с возможной брахитерапией и удалением тазовых ЛУ.

Гормонотерапия во время или после ЛТ рекомендуется пациентам с РПЖ высокого риска.

Брахитерапия в качестве единственного метода лечения в этой группе мужчин не рекомендуется. Среди пациентов с оценкой по шкале Глисона 4-5 или значениями ПСА сыворотки >10 нг/мл брахитерапия по влиянию на выживаемость без биохимического рецидива уступала внешней ЛТ и радикальной простатэктомии.

Высокий риск рецидива

Мужчины с клинически локализованным РПЖ стадии Т3а, оценкой по шкале Глисона 8-10 или уровнем ПСА >20 нг/мл относятся к группе высокого риска рецидива после радикального лечения. Пациенты с несколькими указанными факторами могут быть отнесены в группу очень высокого риска рецидива.

Предпочтительным методом лечения больных этой группы является 3D-КЛТ/ЭМЛТ в сочетании с длительной (2-3 года) гормонотерапией. В пользу этого варианта лечения свидетельствуют результаты исследования EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

У пациентов с малым объемом опухоли, которая не фиксируется к окружающим органам, возможно проведение радикальной простатэктомии с удалением тазовых ЛУ. У пациентов с оценкой по шкале Глисона ≥8 выживаемость без прогрессирования после радикальной простатэктомии может достигать 36%.

Очень высокий риск рецидива

К группе очень высокого риска рецидива относятся больные РПЖ стадии Т3b-Т4. У таких пациентов возможны следующие варианты лечения:

- комбинация 3D-КЛТ/ЭМЛТ и длительной гормонотерапии;
- внешняя ЛТ + брахитерапия ± гормонотерапия;
- радикальная простатэктомия (у пациентов с малым объемом опухоли, которая не фиксируется к окружающим органам);
- гормонотерапия.

Метастатический РПЖ

У пациентов с N1 на момент установления диагноза рекомендуется гормонотерапия или ЛТ на область первичной опухоли + неадьювантная/одновременная/адьювантная ЛТ (2-3 года). У больных с РПЖ M1 рекомендуется только гормонотерапия.

Адьювантная терапия

Если у пациента выполнена радикальная простатэктомия и были обнаружены микроскопически положительные края, после восстановления можно провести ЛТ. Thompson и соавт. наблюдали 425 мужчин с экстрапростатическим раком, подвергшихся радикальной простатэктомии. Пациентов рандомизировали для получения адьювантной ЛТ или стандартного лечения. Примерно через 12,6 года наблюдения было установлено, что адьювантная ЛТ снижала риск биохимического рецидива и прогрессирования заболевания, но при этом не оказывала влияния на общую выживаемость без метастазов. В недавно проведенном проспективном рандомизированном исследовании Swanson и соавт. 374 пациента с экстрапростатическим раком рандомизировали для получения адьювантной ЛТ или наблюдения (в среднем 10,2 года). Результаты исследования показали, что пациенты с неблагоприятными признаками на момент простатэктомии имели высокий риск биохимической и клинической неэффективности лечения, а адьювантная ЛТ снижала этот риск.

Молодым здоровым мужчинам с биохимическим прогрессированием после простатэктомии следует рекомендовать адьювантную ЛТ в качестве стандартного лечения, при этом ЛТ должна начинаться до того, как уровни ПСА превысят 1,5 нг/мл. Адьювантная гормонотерапия показана пациентам с метастазами в ЛУ, обнаруженными во время операции.

Наблюдение после первичного лечения

Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более, у которых изначально было выбрано активное наблюдение, при появлении признаков прогрессирования получают пользу от локального радикального лечения. Активное наблюдение подразумевает определение ПСА каждые 3 мес, ПРИ каждые 6 мес и повторную биопсию ПЖ ежегодно. Если при первичном обследовании было получено 10-12 биоптатов, повторную биопсию можно проводить через 18 мес. Наблюдение может быть менее интенсивным у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет.

Повторная биопсия рекомендуется для определения возможного прогрессирования низкодифференцированных элементов, что может повлиять на прогноз и, соответственно, на дальнейшее решение продолжать наблюдение.

Продолжение на стр. 24.

Практическое руководство по диагностике и лечению рака предстательной железы

Национальной всеобщей сети по борьбе со злокачественными новообразованиями (NCCN) США, 2013 г.

Продолжение. Начало на стр. 21.

ление или провести радикальное лечение. После первой повторной биопсии последующие манипуляции проводятся по выбору лечащего врача. Критерии прогрессирования РПЖ четко не определены и требуют оценки врача; тем не менее с очень высокой долей вероятности на прогрессирование указывает переход пациента из одной группы риска в другую. При обнаружении прогрессирования заболевания проводится ЛТ или радикальная простатэктомия.

Пациенты, у которых изначально было проведена попытка излечения, уровни ПСА сыворотки необходимо определять каждые 6–12 мес в течение первых 5 лет, после чего ежегодно. При рецидиве РПЖ после радикальной простатэктомии Round и соавт. установили, что у 45% пациентов рецидив происходит в первые 2 года, у 77% — в пределах первых 5 лет, у 96% — на протяжении 9 лет. Так как локальный рецидив ассоциируется с худшей выживаемостью и в редких случаях может возникать в отсутствие повышения ПСА, для мониторинга рецидива РПЖ (а также колоректального рака) рекомендуется ежегодно проводить ПРИ. У пациентов, получивших ЛТ, уровни ПСА рекомендуется определять каждые 6 мес в первые 5 лет, затем ежегодно, а проводить ПРИ не реже одного раза в год.

У пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЖ на момент установления диагноза интенсивность клинического мониторинга определяется ответом на первичную гормонотерапию, ЛТ или оба вида лечения. Периодическое обследование таких больных должно включать сбор анамнеза, физикальный осмотр, ПРИ и определение уровня ПСА каждые 3–6 мес.

Пациенты, подвергшиеся медикаментозной или хирургической кастрации, имеют повышенный риск развития остеопороза. В этой группе больных необходимо учитывать изначальный показатель минеральной плотности кости; рекомендуется вспомогательное лечение препаратами кальция (1200 мг/сут) и витамина D (800–1000 МЕ/сут). Мужчинам с остеопорозом/остеопенией показана терапия деносуабом или бисфосфонатами.

Тактика при рецидиве после первичного лечения («терапия спасения»)

Пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии можно разделить на три группы:

- пациентов, у которых не удалось достичь необнаруживаемых уровней ПСА после операции;
- пациентов, у которых после операции ПСА не обнаруживался, но затем был обнаружен и повысился в двух и более лабораторных исследованиях;
- пациентов с персистирующими, но низкими уровнями ПСА вследствие медленного метаболизма ПСА или наличия резидуальной доброкачественной ткани.

В третьей группе дальнейшее обследование необходимо только при повышении ПСА. Тактика в первых двух группах направлена на обнаружение отдаленных метастазов. Конкретные исследования зависят от анамнеза болезни и могут включать сканирование скелета, биопсию ПЖ, КТ/МРТ и радиоиммунологическую скинтиграфию. Сканирование костей скелета показано при развитии соответствующих симптомов и быстром повышении уровней ПСА. В одном из исследований у пациентов, не получавших гормонотерапию после радикальной простатэктомии, вероятность метастазирования РПЖ в кости не превышала 5% при уровнях ПСА <40–45 нг/мл. С учетом этих данных периодическое сканирование скелета как часть рутинного наблюдения не рекомендуется.

Биохимический рецидив может указывать на локальный рецидив, отдаленный рецидив или на то и другое. Так как повышение ПСА часто за несколько лет предшествует клиническому ухудшению, важно идентифицировать пациентов без явных отдаленных метастазов, но с высокой вероятностью локального процесса, т. е. кандидатов на проведение «ЛТ спасения». Прогностическое значение различных сочетаний ПСА до лечения, оценки по шкале Глисона, срока удвоения ПСА и наличия или отсутствия положительного хирургического края изучалось в ряде исследований. В самое крупное из них вошел 501 пациент, которым была проведена «ЛТ спасения» по поводу обнаруживаемых и повышающихся уровней ПСА после простатэктомии. Многомерный анализ показал, что предикторами прогрессирования были оценка по шкале Глисона 8–10, ПСА до проведения ЛТ >2 нг/мл, отрицательный хирургический край и удвоение ПСА более чем за 10 мес. В рандомизированных исследованиях положительное влияние «ЛТ спасения» на выживаемость паци-

ентов с экстапростатическим РПЖ не доказано, поэтому в таких случаях этот метод следует применять с осторожностью.

Изначально постлучевой рецидив определяли по консенсусу Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) как три последовательных повышения значений ПСА, полученные с интервалом не менее 3 мес, при этом моментом биохимического рецидива считалась середина промежутка времени между пострадиационным падением ПСА и первым повышением ПСА (из трех последовательных). Это определение имело ряд ограничений, в частности, оно не связано с клиническим прогрессированием и выживаемостью и малоприменимо у пациентов, получающих гормонотерапию. Современное определение было представлено на научной конференции ASTRO и Онкологической группы по ЛТ в 2005 г., а в 2006 г. был опубликован его окончательный вариант. Согласно этому определению, биохимическим рецидивом следует считать повышение ПСА на 2 нг/мл и более по сравнению с самым низким уровнем, достигнутым после внешней ЛТ с неодъювантной гормонотерапией или без нее, при этом дата рецидива определяется не задним числом, а после получения результатов лабораторного исследования с повышением ПСА.

Активная тактика показана пациентам, которые считаются кандидатами на проведение локальной терапии. К ним относят пациентов с уровнями ПСА <10 нг/мл, изначальной клинической стадией T1–2 и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет. Активная тактика включает биопсию ПЖ, сканирование скелета и дополнительные исследования по клиническим показаниям, в частности КТ/МРТ брюшной полости и таза и радиоиммунологическую скинтиграфию.

У пациентов с рецидивом РПЖ после ЛТ, не имеющих метастазов, в качестве первичной «терапии спасения» можно выполнять радикальную простатэктомию; однако в таких случаях осложнения (недержание мочи, эректильная дисфункция, контрактура шейки мочевого пузыря) развиваются значительно чаще, чем при использовании радикальной простатэктомии как начального лечения. Другими вариантами лечения являются криотерапия и брахитерапия; применение этих методов должно быть индивидуализированным и учитывать риск прогрессирования, вероятность улучшения и потенциальные побочные эффекты. У пациентов с метастатическим РПЖ возможно активное наблюдение либо проведение гормонотерапии.

Гормонотерапия с использованием медикаментозной или хирургической кастрации — наиболее применяемая форма системной терапии диссеминированного РПЖ у пациентов с быстропрогрессирующим раком, метастазами в костях и других органах и повышением ПСА. У пациентов с радиографическими признаками метастазов, получавших монотерапию агонистом ГнРГ, в пределах первых нескольких недель после начала лечения возможны «всплески» уровней лютеинизирующего гормона и тестостерона, которые могут негативно влиять на основное заболевание. Поэтому агонисты ГнРГ часто используются в комбинации с антиандрогенами на протяжении не менее 7 дней с целью блокады лигандной связи с рецепторами андрогенов.

Даже у пациентов с рецидивом РПЖ, который развился после кастрации, рецепторы андрогенов остаются активными, и подавление тестостерона необходимо продолжать. Последующая гормонотерапия зависит от типа первичной «терапии спасения». У пациентов, лечение которых состояло из агониста ГнРГ и антиандрогена, последний следует отменить. Если рецидив произошел после орхиэктомии или монотерапии агонистом ГнРГ, можно назначить антиандроген или вторую линию гормонотерапии. К альтернативным стратегиям относятся различные сочетания высоких доз кетоназола с глюкокортикоидами и эстрогенами; ни одна из них не улучшала выживаемость в рандомизированных клинических исследованиях.

Системная «терапия спасения» у пациентов с метастатическим кастрационнорезистентным РПЖ, не имеющих симптомов, включает назначение сипулейцела-Т, абиратерона ацетата/преднизона, энзалутамида или доцетаксела.

У таких же больных с симптомами схемы на основе доцетаксела увеличивают выживаемость (по данным двух исследований III фазы SWOG 9916 и TAX 327) и сегодня считаются стандартным лечением. Целесообразность добавления эстрамустина к доцетакселу не доказана. FDA одобрила доцетаксел для инъекций в комбинации с преднизолоном для лечения рецидивного метастатического

РПЖ у кастрированных пациентов (т. е. гормонорефрактерного, андрогеннезависимого РПЖ). Комбинация доцетаксел + преднизон, назначаемая каждые 3 нед, является предпочтительной первой линией химиотерапии. К альтернативным препаратам относятся абиратерона ацетат, энзалутамид и митоксантрон.

Профилактика скелетных событий

Хотя РПЖ чаще всего ассоциируется с остеобластическими очагами (по данным радиографии), остеолит является критическим компонентом цикла патологического метаболизма кости, возникающего в результате вовлечения в РПЖ скелета, поэтому подавление костной резорбции является важнейшей составляющей лечения остеобластных метастазов.

РПЖ на поздних стадиях может нарушать нормальную физиологию костной ткани не только из-за непосредственного вовлечения в злокачественный процесс кости (костные метастазы), но и вследствие остеопоротического эффекта гормонотерапии. Рак и/или побочные эффекты терапии ослабляют кость и делают пациента предрасположенным к переломам. Риск переломов повышен у мужчин с РПЖ, получавших гормонотерапию путем хирургической или медикаментозной кастрации. В недавно завершившемся исследовании с участием пациентов с метастатическим РПЖ использование агониста ГнРГ сопровождалось относительным увеличением риска значимых клинических переломов на 25% по сравнению с мужчинами, не получавшими такое лечение. Этот риск увеличивался еще больше, если пациент получал лечение на протяжении 1 года и более. Профилактика побочного влияния длительной гормонотерапии на костную ткань очень важна, так как это лечение, как правило, проводится у мужчин с относительно большой ожидаемой продолжительностью жизни. Бисфосфонаты — аналоги пирофосфата, ингибирующие резорбцию кости. Точный механизм антирезорбтивного действия этих препаратов не установлен, однако известно, что они связываются с клетками кости и подавляют активность и пролиферацию остеокластов. Соответственно, бисфосфонаты могут нарушать цикл патологического ремоделирования кости, которое имеет место при костных метастазах.

Золедроновая кислота — бисфосфонат для внутривенного применения, одобренный для лечения пациентов с подтвержденными костными метастазами солидных опухолей в комбинации со стандартной противоопухолевой терапией. В рандомизированном двойном слепом 15-месячном исследовании золедроновую кислоту сравнивали с плацебо у пациентов с костными метастазами РПЖ, которые, несмотря на проведенную гормонотерапию, имели повышенные уровни ПСА. Главной конечной точкой исследования была доля пациентов по крайней мере с одним костным событием (патологический перелом, компрессия спинного мозга, операция или ЛТ на кости, необходимость в изменении противоопухолевого лечения с целью купирования костной боли). Лечение золедроновой кислотой привело к снижению главной конечной точки на 25% (p=0,021). Первое костное событие наступало не менее чем на 100 дней позже в группе золедроновой кислоты по сравнению с группой плацебо (p=0,01).

В 2010 г. FDA одобрило деносуаб — инновационный препарат, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела против RANKL, — для профилактики утраты костной ткани и снижения риска переломов у пациентов с РПЖ, получающих гормональную терапию. В исследовании III фазы 1468 больных метастатическим РПЖ, находящихся на гормонотерапии, рандомизировали для получения деносуаба в виде подкожной инъекции раз в полгода или плацебо. Через 24 мес деносуаб повышал минеральную плотность на 6,7% и снижал риск переломов (1,5 vs 3,9%) по сравнению с плацебо.

В сравнительном рандомизированном плацебо контролируемом исследовании деносуаба и золедроновой кислоты у пациентов с кастрационнорезистентным РПЖ по абсолютной частоте скелетных событий группы существенно не различались, однако деносуаб значительно (на 3,6 мес) отсрочивал наступление первого события (p=0,008).

Пациенты, получающие лечение золедроновой кислотой или деносуабом, должны дополнительно принимать препараты кальция и витамина D.

Полный текст руководства на www.nccn.org

Перевел с англ. Алексей Терещенко

