

Оптимізація андрогендеприваційної терапії при метастатичному раку передміхурової залози



О.Е. Стаховський

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення у чоловіків 2-ге місце в Україні та світі посідає рак передміхурової залози (РПЗ). Провідним принципом лікування РПЗ є підтримання максимально низького рівня тестостерону, що можна досягти шляхом хірургічної чи медикаментозної кастрації. Сьогодні андрогендеприваційна терапія є основним методом лікування таких пацієнтів, одним із її елементів є призначення агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону пролонгованої дії.

Оновлені дані щодо ведення хворих та особливості застосування андрогендеприваційної терапії у пацієнтів з РПЗ були розглянуті 25-26 листопада на науково-практичній онлайн-конференції, присвяченій міжнародному проєкту боротьби з РПЗ, – «Мовембер-2021».

Про те, як обрати оптимальний варіант антиандрогенної депривації при РПЗ – агоністи чи антагоністи лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону, постійну чи інтермітуючу, неоад'ювантну чи ад'ювантну, негайну чи відкладену терапію, докладно розповів науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

– За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру України № 22 за 2019 р., в Україні було виявлено 8178 нових випадків РПЗ, 36,6% яких діагностовано на ранній стадії, а 30,0% – на IV стадії. Щороку помирають 3223 хворих на РПЗ, при цьому 14,4% не проживають 1 року після встановлення діагнозу (З.П. Федоренко і співавт., 2021).

Уже протягом 80 років ефективним методом лікування РПЗ є хірургічна кастрація. Важливо зазначити, що при веденні пацієнтів з РПЗ призначення гормональної терапії на локалізованій стадії захворювання не доцільне.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), гормональна терапія залишається базовою при поширених формах РПЗ, при яких однаково ефективними її варіантами є медикаментозна та хірургічна кастрація. Додаткова максимальна андрогенна блокада (хірургічна чи медикаментозна кастрація у поєднанні з терапією антиандрогенами) у хворих із метастазами не забезпечує вищого антиандрогенного ефекту порівняно з пацієнтами, яким була проведена тільки кастрація. Однак терапію антиандрогенами рекомендовано призначати перед або під час отримання агоніста лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГРГ) протягом щонайменше 7 днів у пацієнтів з метастазами та ризиком розвитку феномену спалаху пухлини на тлі монотерапії агоністом ЛГРГ. Монотерапія антиандрогенами не рекомендована у зв'язку з її нижчою ефективністю порівняно з кастрацією.

За рекомендаціями Європейської асоціації урології (EAU, 2019), у разі призначення гормональної терапії потрібно контролювати рівень простатичного специфічного антигену (ПСА) та тестостерону, який має становити <20 нг/дл, а при білатеральній орхіектомії <15 нг/дл. С.Ф. Неунс та співавт. (2003) показали переваги застосування триптореліну над лейпрореліном щодо

підтримання кастраційного рівня тестостерону в сироватці крові у чоловіків із поширеним РПЗ (у групі лейпрореліну у 3 пацієнтів було зареєстровано підвищення рівня тестостерону >50 нг/дл, що не відмічалось при використанні триптореліну). При цьому дані L. Klotz та співавт. (2015) свідчать про наявність кореляції між рівнем тестостерону та ризиком смерті. Встановлено, що вища виживаність пацієнтів з РПЗ відмічається при нижчому рівні тестостерону. Тому таким хворим доцільно призначати лікарські засоби, які забезпечать підтримку максимально низького рівня тестостерону.

Найчастіше використовують агоністи (Диферелін®) та антагоністи ЛГРГ. Механізм дії агоністів полягає у забезпеченні початкової надмірної стимуляції рецепторів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), що призводить до збільшення синтезу лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та тестостерону.

Тривале застосування агоністів ЛГРГ призводить до пригнічення секреції ЛГ, внаслідок чого настає супресія тестостерону. Щодо антагоністів рецепторів ГнРГ, то механізм їх дії полягає у блокуванні рецепторів ГнРГ, що зумовлює пригнічення секреції ЛГ, ФСГ і тестостерону. Застосування антагоністів ГнРГ супроводжується швидким зниженням концентрації ФСГ і її підтриманням на низькому рівні що, на думку дослідників, пов'язане з кращою виживаністю пацієнтів, які отримують ці препарати (L. Klotz et al., 2008). Дані ретроспективного дослідження D. Noage та співавт. (2015) дають змогу припустити наявність взаємозв'язку між рівнем сироваткового ФСГ і часом до розвитку кастраційної резистентності у чоловіків із поширеним РПЗ, що отримують андрогендеприваційну терапію. Автори також зазначають про потребу подальшого вивчення клінічного значення ФСГ як маркера прогресування РПЗ.

Р.С. Albertsen та співавт. (2014) зазначають, що не встановлено різниці між агоністами та антагоністами ЛГРГ щодо

впливу на час до розвитку кардіоваскулярних подій чи смерті у всіх пацієнтів, однак в осіб із серцево-судинними захворюваннями відмічалась перевага антагоністів ЛГРГ у плані зменшення кількості серцево-судинних подій.

Ефективність лікування антагоністами й агоністами ЛГРГ також порівнювали D. Margel та співавт. (2019) у рандомізованому клінічному дослідженні II фази, вторинною кінцевою точкою якого було вивчення кардіоваскулярної токсичності обраних груп лікарських засобів. Було встановлено, що нижчий ризик розвитку серцево-судинних подій відмічався при отриманні антагоністів ЛГРГ порівняно з агоністами через 1 рік від початку андрогендеприваційної терапії. Автори зробили висновок, що у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями слід ретельно підходити до вибору гормональної терапії з приводу РПЗ. Однак результати аналізу 5 баз даних з охопленням 48 757 пацієнтів, які отримували агоністи ЛГРГ, та 2144 хворих, яким призначали антагоністи ЛГРГ, свідчать про відсутність різниці щодо ризику розвитку кардіоваскулярних подій у групах порівняння (G. George et al., 2020).

При розгляді режимів гормональної терапії багато дослідників наводять дані про перевагу інтермітуючого режиму над постійним. J.M. Crook та співавт. (2012) показали перевагу інтермітуючого режиму щодо впливу на якість життя пацієнтів після біохімічного рецидиву (зростання рівня ПСА) на тлі променевої терапії.

В основі інтермітуючого режиму лежить ініціальне призначення гормональної терапії протягом 9 місяців із подальшим припиненням лікування при чіткому зниженні рівня ПСА <4 нг/мл для пацієнтів з метастатичним РПЗ або 0,5 нг/мл у хворих із рецидивом.

Лікування необхідно починати повторно при клінічному прогресуванні захворювання або підвищенні рівня ПСА (як правило, >10 нг/мл для пацієнтів без метастазів та 15 нг/мл – із метастазами)

і продовжувати 6-9 місяців до зниження рівня ПСА. Контроль рівня ПСА слід здійснювати через кожні 3 місяці. При такому режимі терапії відмічається менша кількість ускладнень з боку серцево-судинної системи, що розвиваються на фоні гормональної терапії.

Щодо початку гормональної терапії, то згідно з Кокранівським аналізом 2019 р. пацієнтам із метастазами її призначають негайно, не очікуючи появи симптомів прогресування захворювання.

Проте коли хворий не бажає отримувати гормональну терапію, її відкладають до виникнення у нього ознак прогресування РПЗ. Результати дослідження ESOG 3886 за участю пацієнтів з метастазами у лімфатичних вузлах після радикальної простатектомії з тазовою лімфодисекцією свідчать про перевагу негайного початку гормональної терапії над відстроченим щодо виживаності пацієнтів (E. Messina et al., 2006).

Застосування неоад'ювантної гормональної терапії при оперативному лікуванні не покращує загальну виживаність і виживаність без прогресування, однак сприяє зниженню імовірності отримання позитивного краю резекції та локалізації процесу. Проте неоад'ювантний режим терапії є абсолютно доцільним перед подальшою променевою терапією (M.D. Shelley et al., 2009).

Отже, сьогодні гормональна терапія залишається базовою терапією при метастатичному РПЗ та не повинна використовуватися при локалізованому РПЗ. Під час гормональної терапії важливо контролювати рівень тестостерону та ПСА крові й обирати лікарські засоби, застосування яких дозволить забезпечити максимально низький рівень тестостерону у сироватці крові.