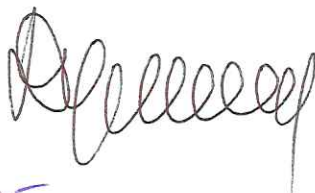


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
Департамент здравоохранения города Москвы

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист -уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь



« 05 » марта 2020 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №3



« 13 » апреля 2020 года

Лечение распространенных форм рака предстательной железы
Методические рекомендации №26

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Составители: академик РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич, академик РАН, профессор Каприн Андрей Дмитриевич, член-корреспондент РАН, профессор Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор Генс Гелена Петровна, доктор медицинских наук, профессор Алексеев Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор Говоров Александр Викторович, кандидат медицинских наук Васильев Александр Олегович.

Рецензенты: Лоран О.Б., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

Зингеренко М.Б., доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ».

Методические рекомендации адресованы врачам урологам, онкологам, врачам общей практики, терапевтам, врачам-специалистам амбулаторных и стационарных медицинских организаций, научным сотрудникам научно-практических (исследовательских) организаций, специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, участвующих в оказании медицинской помощи урологическим и онкологическим пациентам, студентам, ординаторам, аспирантам медицинских ВУЗов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в методических рекомендациях

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	6
Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	6
Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	7
Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	10
Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	15
Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии	17
Мониторинг терапии	18
Когда необходимо менять терапию	19
Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	19
Профилактика скелетных осложнений	20
Метастатический рак предстательной железы	21
Первая линия гормональной терапии	22
Комбинированная терапия	25
Выбор лечения и отбор пациентов	30
Отсроченное лечение при метастатическом раке предстательной железы (стадия M1)	30
Терапия, направленная на предстательную железу, у мужчин с впервые выявленными метастазами	31
Терапия, направленная на метастазы	31
Заключение	32
Список литературы	33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

-2проПСА- ConfirmMDx –	изоформа предшественник ПСА используется для тестирования рака предстательной железы, устраняет ложноотрицательные проблемы биопсии ген, который стабилизирует мРНК, чтобы регулировать экспрессию генов.
ELAVL1- PHI (Prostate Health Index)- PIRADS V2-	индекс здоровья простаты prostate Imaging Reporting and Data System - система оценки данных и составления заключения при интерпретации МРТ предстательной железы с целью оценки вероятности присутствия клинически значимого рака.
ГТ - ДЛТ – КРПЖ - МРТ- оПСА – ПСА – ПЭТ/КТ - РПЖ – РПЭ - РСА3- свПСА- тест TMPRSS2- ERG-	гормональная терапия дистанционная лучевая терапия кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы магнитно-резонансная томография общий простат-специфический антиген простат-специфический антиген позитронно-эмиссионная томография рак предстательной железы радикальная простатэктомия специфический антиген рака простаты 3 свободный простат-специфический антиген определение в моче химерного гена TMPRSS2- ERG, который высокоспецифичен, и встречается в 50% случаев РПЖ у европейцев
PSMA-	Простатспецифический антиген

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин и занимает пятое место среди ведущих причин смерти во всем мире. Согласно оценкам GLOBOCAN, к концу 2018 г. во всем мире было диагностировано 1 276 106 новых случаев РПЖ, из которых на долю российских пациентов приходится чуть менее 3%, что соответствует 38 245 больным с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ. В структуре общей онкологической заболеваемости пациентов в РФ РПЖ также находится на втором месте, уступая по частоте опухолям трахеи, бронхов и легких (14,9 % против 16,9 %). На протяжении многих лет простатспецифический антиген (ПСА) сыворотки крови оставался самым часто используемым маркером в диагностике, стадировании, а также послеоперационном мониторинге состояния пациентов, перенесших операцию по поводу РПЖ. В настоящее время в клинической практике используется несколько форм ПСА, каждой из которых отводят определенную роль в диагностике РПЖ: общий ПСА (оПСА), свободный ПСА (свПСА), связанный ПСА (сПСА). С целью повышения диагностической ценности оПСА, особенно в случае поиска ранних форм РПЖ, используется целый ряд индексов: отношение свПСА/оПСА (%свПСА), плотность ПСА (ПСAD), скорость прироста ПСА (ПСАV), уровень оПСА с учетом возраста и др. Значительный прогресс в молекулярной биологии, генетике и нанотехнологии позволил внедрить в клиническую практику новые маркеры РПЖ, из которых наиболее перспективными и изученными являются –2проПСА, РСА3 и индекс здоровья простаты (PHI). Несмотря на это, вопросы гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и позднего выявления агрессивных форм по-прежнему остаются главной проблемой онкоурологии. К концу 2019 г. было разработано большое количество более точных маркеров, которые среди прочих включают 4К тест, тест TMPRSS2-ERG, SChLAP1, SelectMDx, ConfirmMDx и ELAVL1. Перспективу внедрения новых маркеров в клиническую практику и возможность замены ПСА еще предстоит оценить, однако уже сейчас можно отметить, что данные маркеры могут быть актуальны при определении необходимости проведения первичной или повторной биопсии предстательной железы, а также при определении метастазирования и биохимического рецидива РПЖ.

Наличие РПЖ обычно подозревают на основании результатов ПРИ и/или уровня ПСА. Окончательный диагноз ставится при обнаружении аденокарциномы в биопсийном материале или при патогистологическом исследовании после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) или аденомэктомии. Для первичной диагностики необходимо выполнить тонкоигольную систематическую трансректальную биопсию из 10–12 точек под ультразвуковым наведением.

Широкое внедрение скрининговых программ позволило активнее выявлять пациентов с локализованной стадией РПЖ (T₁₋₂), вместе с тем,

по-прежнему остается высокой доля пациентов с диагностированным РПЖ III и IV клинической стадии, которая к концу 2018 г. составила 40,4 %.

Из общего числа больных РПЖ хирургический метод лечения может быть предложен более, чем у 70% пациентов, в то время как оставшаяся часть больных требует дополнительного, системного или комбинированного лечения. Выявление локализованных форм заболевания предусматривает проведение радикального лечения. Некоторым пациентам могут быть предложены альтернативные (в том числе минимально-инвазивные) методы лечения. После радикального лечения более чем у 35% больных может потребоваться продолжение терапии по поводу рецидива основного заболевания или появления отдаленных метастазов. В этой связи мультидисциплинарный подход имеет принципиальное значение, а его внедрение предусматривает уменьшение смертности и повышение качества жизни больных.

Рассмотренные в данном пособии вопросы диагностики и лечения РПЖ основаны на клинических рекомендациях Российской ассоциации урологов и онкоурологов, а также Европейской Ассоциации урологов. Последовательность в принятии клинических решений целиком и полностью направлены на снижение смертности от злокачественных новообразований органов мочевыделительной системы среди населения Российской Федерации.

Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/дл или $< 1,7$ нмоль/л) в сочетании с биохимическими признаками прогрессирования (три последовательных повышения уровня ПСА, определенных с интервалом не менее одной недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в двух измерениях на 50% выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл) и/или рентгенологическими признаками прогрессирования (появление двух и более костных метастазов при скинтиграфии костей скелета или увеличение очагов в мягких тканях по критериям RECIST).

Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Частое определение уровня ПСА позволяет раньше выявить прогрессирование заболевания. Примерно у 1/3 мужчин с повышением уровня ПСА развиваются метастазы в кости, выявляемые на остеосцинтиграфии, в течение 2 лет. У пациентов с КР РПЖ и отсутствием отдаленных метастазов на остеосцинтиграфии и КТ исходный уровень, скорость нарастания и время удвоения ПСА связаны со временем до первого метастаза в кости, выживаемостью без метастазов и общей выживаемостью. Эти факторы можно использовать для отбора пациентов, у которых необходимо исключать развитие метастазов. Группа

рентгенологических исследований для выявления распространенного рецидива РПЖ (RADAR) опубликовала консенсус, по которому при достижении уровня ПСА 2 нг/мл необходимо выполнить остеосцинтиграфию и КТ. При отрицательном результате она проводится у мужчин без клинических проявлений повторно при уровне ПСА 5 нг/мл и каждый раз после удвоения уровня ПСА (измерение каждые три месяца). При наличии симптомов обследование проводится вне зависимости от уровня ПСА. С развитием более чувствительных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с PSMA или МРТ всего тела, у большего количества пациентов метастатический КР РПЖ будет диагностирован на ранней стадии.

В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, PROSPER и SPARTAN, первичным оцениваемым критерием была выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КР РПЖ, которые получали энзалутамид (PROSPER) и плацебо или апалутамид (SPARTAN) и плацебо соответственно. Отсутствие метастазов было подтверждено данными КТ и остеосцинтиграфии. В оба исследования были включены только больные с высоким риском метастазов и коротким временем удвоения ПСА (10 месяцев и ниже; у 2/3 оно составило < 6 месяцев). В обоих исследованиях показано статистически значимое преимущество в выживаемости без метастазов (PROSPER: медиана 36,6 месяца в группе энзалутамида и 14,7 месяца в группе плацебо (ОР для метастазов или летального исхода 0,29; 95% ДИ 0,24–0,35, $p < 0,001$); SPARTAN: медиана выживаемости без метастазов составила 40,5 месяца в группе апалутамида по сравнению с 16,2 месяца в группе плацебо (ОР для метастазов или летального исхода 0,28, 95% ДИ 0,23–0,35, $p < 0,001$)). Время до появления клинических признаков прогрессирования было статистически значимо выше в группе апалутамида по сравнению с плацебо (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,63, $p < 0,001$). На момент проведения первого анализа данные по общей выживаемости еще не были готовы и в обеих группах не достигнута медиана. Учитывая длительный характер терапии при бессимптомном РПЖ, направленной на рецептор андрогенов, следует принимать во внимание потенциальные нежелательные явления и предоставлять пациентам необходимую информацию. В обоих исследованиях наблюдались низкие показатели серьезных нежелательных явлений.

Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Стандартная гормональная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

В конечном счете у пациентов с РПЖ развиваются признаки прогрессирования, несмотря на кастрацию. В двух исследованиях показано

недостоверное преимущество в выживаемости у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ в рамках второй и третьей линии терапии. Тем не менее при отсутствии проспективных данных даже небольшое потенциальное преимущество продолжения кастрационной терапии перевешивает минимальный риск лечения. Кроме того, почти все последующие варианты лечения изучались у пациентов на фоне продолжающейся ГТ, и поэтому ее необходимо продолжать до конца жизни.

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования III фазы – первая линия терапии КР РПЖ

Автор, исследование	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Доцетаксел				
SWOG 99-16 Petrylak D.P. и соавт., 2004	Доцетаксел/эстрамустин каждые 3 недели 60 мг/кг ² , эстрамустин 3 × 280 мг/сут	Митоксантрон каждые 3 недели 12 мг/м ² , преднизон 5 мг 2 р/сут		Общая выживаемость: 17,52 и 15,6 месяца (p = 0,02, ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,97). ВВП: 6,3 и 3,2 месяца (p < 0,001)
TAX 327, 2008	Доцетаксел каждые 3 недели 75 мг/кг ² , преднизон 5 мг 2 р/сут или доцетаксел 1 раз в неделю 30 мг/м ² , преднизон 5 мг 2 р/сут	Митоксантрон каждые 3 недели 12 мг/м ² , преднизон 5 мг 2 р/сут		Общая выживаемость: 19,2 месяца для режима 1 раз в 3 недели, 17,8 месяца для режима 1 раз в неделю и 16,3 в контрольной группе (p = 0,004, ОР 0,79, 95% ДИ 0,67–0,93)
Абиратерон				
COU-AA-302 Ryan	Абиратерон +	Плацебо + преднизон	• Не проводилась	Общая выживаемость:

С.Л. и соавт., 2013	преднизон		<p>ХТ доцетакселом</p> <ul style="list-style-type: none"> Показатель общего состояния ECOG 0–1 Биохимически или рентгенологические признаки прогрессирования Отсутствие симптомов или симптомы легкой степени Отсутствие висцеральных метастазов 	34,7 и 30,3 месяца (ОР 0,81, $p = 0,0033$). Наблюдение: 49,2 месяца. ВВП: 16,5 и 8,3 месяца ($p < 0,0001$)
Энзалутамид				
PREVAIL Beer T.M. и соавт., 2014	Энзалутамид	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> Ранее не проводилась ХТ доцетакселом Показатель общего состояния ECOG 0–1 Биохимически или рентгенологические признаки прогрессирования Отсутствие симптомов или симптомы легкой степени У 10% пациентов 	<p>Общая выживаемость: 32,4 и 30,2 месяца ($p < 0,001$). Наблюдение: 22 месяца ($p < 0,001$, ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,84). Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 20,0 и 5,4 месяца. ОР 0,186 (95% ДИ 0,15–0,23), $p < 0,0001$</p>

			висцеральные метастазы	
Sipuleucel-T				
Kantoff P.W. и соавт.	Sipuleucel-T	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> • Некоторым ранее проводилась ХТ доцетакселом. • Показатель общего состояния ECOG 0–1. • Отсутствие симптомов или небольшая симптоматика 	<p>Общая выживаемость: 25,8 и 21,7 месяца (p = 0,03, ОР 0,78, 95% ДИ 0,61–0,98).</p> <p>Наблюдение: 34,1 месяца.</p> <p>ВБП: 3,7 и 3,6 месяца (нет различий)</p>
Small E.J. и соавт., 2006	Sipuleucel-T	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> • Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Отсутствие висцеральных метастазов • Отсутствие боли, связанной с поражением костей или опухолью • Отсутствие терапии кортикостероидами в анамнезе 	<p>Общая выживаемость: 25,9 и 21,4 месяца (p = 0,01).</p> <p>Наблюдение: 36 месяцев.</p> <p>ВБП: 11,7 и 10,0 недель</p>

Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Не рекомендуется назначать противоопухолевую монотерапию по поводу КТ РПЖ вне рамок клинических исследований. Следует избегать любых комбинаций в рамках первой или последующих линий до тех пор, пока не будет подтверждено, что они безопасны и более эффективны, чем последовательная монотерапия.

Абиратерон

Абиратерона ацетат оценивали в исследовании III фазы COU-AA-302, в котором 1088 больных с метастатическим КР РПЖ с отсутствием или незначительными симптомами рандомизировали в группу абиратерона ацетата и плацебо в комбинации с преднизолоном [833]. Критерием исключения было наличие висцеральных метастазов. Основными факторами стратификации были общее состояние по шкале ECOG 0 или 1 балл и отсутствие или незначительные симптомы. В исследовании были две комбинированные первичные точки: общая выживаемость и выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования. При медиане наблюдения 22,2 месяца отмечалось статистически значимое преимущество в выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (медиана 16,5 и 8,3 месяца, ОР 0,52, $p < 0,001$), после чего был раскрыт код исследования. Окончательный анализ при медиане наблюдения 49,2 месяца показал статистически значимое увеличение общей выживаемости (34,7 и 30,3 месяца, ОР 0,81, 95% ДИ% 0,70–0,93, $p = 0,0033$). В группе абиратерона чаще наблюдались побочные эффекты, преимущественно 1–2-й степени, связанные с минералокортикоидной активностью и функцией печени. В анализе подгрупп этого исследования показана сопоставимая эффективность препарата у пациентов пожилого возраста (> 75 лет).

Энзалутамид

В исследование III фазы (PREVAIL) была включена схожая популяция пациентов, и в нем сравнивали энзалутамид и плацебо. Наличие висцеральных метастазов не было критерием исключения, но пропорция таких пациентов была небольшой. Назначение кортикостероидов допускалось, но не было обязательным. Исследование PREVAIL включало 1717 больных, не получавших ХТ. Результаты показали статистически значимое увеличение времени до рентгенологических признаков прогрессирования (ОР 0,186, ДИ 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и общей выживаемости (ОР 0,706, ДИ 0,6–0,84, $p < 0,001$). У 78% пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА на 50% и более. Самые частые нежелательные явления включали слабость и артериальную гипертензию, но, опять же, они одинаково хорошо переносились мужчинами в возрасте > 75 лет, а также вне зависимости от наличия висцеральных метастазов. В подгруппе больных с метастазами в печень преимущества в общей выживаемости не наблюдалось.

В исследовании II фазы TERRAIN, в котором сравнивали энзалутамид и бикалутамид (50 мг), показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (15,7 и 5,8 месяца, ОР 0,44, $p < 0,0001$) в группе энзалутамида. При более длительном наблюдении и

окончательном анализе подтверждено преимущество в общей выживаемости и выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования.

Схемы доцетаксела

ХТ на основе доцетаксела дает достоверное увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона. Стандарт ХТ первой линии – доцетаксел по 75 мг/м² каждые 3 недели в комбинации с преднизоном по 5 мг 2 р/сут, до 10 циклов. Преднизон можно не использовать при наличии к нему противопоказаний или отсутствии выраженных симптомов. Независимыми прогностическими факторами являются наличие висцеральных метастазов, боль, анемия (гемоглобин < 130 г/л), отрицательная динамика на остеосцинтиграфии и назначение эстрамустина перед доцетакселом, и они позволяют прогнозировать эффективность доцетаксела. Пациентов можно распределить на три группы риска: низкого (0–1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3–4 фактора), которым соответствовали три различные медианы общей выживаемости: 25,7, 18,7 и 12,8 месяца соответственно. Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела, но следует уделить большее внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям. Ранее считалось, что мужчины с метастатическим КР РПЖ не перенесут стандартный режим ХТ доцетакселом (50 мг/м² каждые 2 недели), но они хорошо его переносят. При этом отмечается низкая частота нежелательных явлений 3–4-й степени и длительный интервал времени до рецидива.

Sipuleucel-T

В 2010 г. в исследовании III фазы Sipuleucel-T показано преимущество в выживаемости у пациентов с метастатическим КР РПЖ (n = 512) [824]. При медиане наблюдения 34 месяца медиана выживаемости в группе Sipuleucel-T составила 25,8 месяца по сравнению с 21,7 месяца в группе плацебо, со статистически значимым ОР 0,78 (p = 0,03). Примечательно, что в обеих группах не наблюдалось снижения уровня ПСА, а показатели ВБП были сопоставимы. Общая переносимость была приемлемой, с более частым развитием нежелательных явлений 1–2-й степени, связанных с цитокинами, в группе Sipuleucel-T, но одинаковой частотой нежелательных явлений 3–4-й степени в обеих группах.

Таблица 2. Рандомизированные контролируемые исследования терапии второй линии метастатического КРРПЖ*

Автор	Исследуемый препарат (n)	Группы сравнения (n)	Критерии оценки	Основные результаты
Абиратерон				
Fizazi и соавт., 2012	Абиратерон + преднизон	Плацебо + преднизон	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2 • Биохимические или радиологические признаки прогрессирования 	<p>Общая выживаемость: 15,8 и 11,2 месяца ($p < 0,0001$). Наблюдение: 20,2 месяца.</p> <p>Выживаемость без радиологического прогрессирования: без изменений.</p>
de Вопо и соавт., 2011				<p>Общая выживаемость: 14,8 и 10,9 месяца ($p < 0,001$, ОР 0,65, 95% ДИ 0,54–0,77). Наблюдение: 12,8 месяца.</p> <p>Выживаемость без радиологического прогрессирования: 5,6 и 3,6 месяца</p>
Ra-223				
Parker и соавт., 2013	Ra-223	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее проводилась или не проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2 • Два или более очагов в костях • Отсутствие висцеральных метастазов 	<p>Общая выживаемость: 14,9 и 11,3 месяца ($p = 0,002$, ОР 0,61, 95% ДИ 0,46–0,81). По всем дополнительным критериям эффективности преимущество над наилучшим стандартным лечением</p>
Кабазитаксел				
Vahl и соавт., 2013	Кабазитаксел + преднизон	Митоксантрон + преднизон	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее проводилась ХТ доцетакселом 	<p>Общая выживаемость: 318/378 и 346/377 явлений (ОР 2,11;</p>

			<ul style="list-style-type: none"> Показатель общего состояния ECOG 0–2 	<p>95% ДИ 1,33–3,33). Наблюдение: 25,5 месяца Общая выживаемость ≥ 2 лет: 27% и 16% ВБП: –</p>
deBono и соавт., 2010				<p>Общая выживаемость: 15,1 и 12,7 месяца ($p < 0,0001$, ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,83). Наблюдение: 12,8 месяца. ВБП: 2,8 и 1,4 месяца ($p < 0,0001$, ОР 0,74, 95% ДИ 0,64–0,86)</p>

Энзалутамид

Scher и соавт., 2012	Энзалутамид	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> Ранее проводилась ХТ доцетакселом Показатель общего состояния ECOG 0–2 	<p>Общая выживаемость: 18,4 и 13,6 месяца ($p < 0,001$, ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,75). Наблюдение: 14,4 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: 8,3 и 2,9 месяца (ОР 0,40, 95% ДИ 0,35–0,47, $p < 0,0001$)</p>
----------------------	-------------	---------	---	---

* Включены только исследования, в которых показатели выживаемости были первичным оцениваемым критерием

Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

У всех пациентов с метастатическим КР РПЖ, которые получают лечение, в конечном счете развивается прогрессирование. В таблице 6.5.2 представлены все варианты лечения метастатического КР РПЖ. Данные высокого уровня доказательности получены только для терапии второй линии после первой линии ХТ доцетакселом.

Кабазитаксел

Кабазитаксел – это новое производное таксанов с несколькими важными отличиями от доцетаксела. Его изучали в крупном проспективном рандомизированном исследовании III фазы (TROPIC), в котором сравнивали комбинацию кабазитаксела и преднизона с комбинацией митоксантрона и преднизона у 755 пациентов с КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование после или во время ХТ на основе доцетаксела. Больные получили не менее 10 циклов кабазитаксела (25 мг/м^2) или митоксантрона (12 мг/м^2) в комбинации с преднизоном (10 мг/сут) соответственно. Основными оцениваемыми критериями были общая выживаемость и ВБП, а дополнительными – ответ на лечение и безопасность. В группе кабазитаксела показатели общей выживаемости были статистически значимо выше: 15,1 месяца по сравнению с 12,7 месяца ($p < 0,0001$). Также в группе кабазитаксела было показано статистически значимое улучшение ВБП (2,8 и 1,4 месяца, $p < 0,0001$), показателей эффективности в соответствии с критериями RECIST (14,4 и 4,4%, $p < 0,005$) и частоты снижения уровня ПСА (39,2 и 17,8%, $p < 0,0002$). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени по критериям ВОЗ была статистически выше в группе кабазитаксела, включая гематологическую токсичность (68,2 и 47,3%, $p < 0,0002$) и другие нежелательные явления (57,4 и 39,8%, $p < 0,0002$) [857]. В двух постмаркетинговых рандомизированных исследованиях III фазы было показано отсутствие преимущества кабазитаксела перед доцетакселом в рамках терапии первой линии. Кроме того, в рамках второй линии доза кабазитаксела 20 мг/м^2 не уступает дозе 25 мг/м^2 по общей выживаемости, но она менее токсична. По этой причине рекомендуется использовать более низкую дозу. Кабазитаксел предпочтительно назначать в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, и его должны назначать только врачи, имеющие опыт лечения нейтропении и сепсиса.

Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел

Положительные предварительные результаты получены в крупном исследовании III фазы COU-AA-301 при медиане наблюдения 12,8 месяца, а позднее опубликованы окончательные результаты. Всего 1195 пациентов

с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование по критериям PCWG2 после ХТ доцетакселом (максимум два режима ХТ), были рандомизированы в группу абиратерона ацетата или плацебо в соотношении 2:1. Основной целью исследования была общая выживаемость, с запланированным ОР 0,8 в пользу абиратерона. При медиане наблюдения 20,2 месяца медиана выживаемости в группе абиратерона составила 15,8 месяца по сравнению с 11,2 месяца в группе плацебо (ОР 0,74, $p < 0,001$). Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. Все дополнительные показатели также были в пользу абиратерона (ПСА, рентгенологический ответ, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось статистически значимых различий по наиболее частым нежелательным явлениям 3–4-й степени, но в группе абиратерона чаще встречались осложнения, связанные с минералокортикоидной активностью, преимущественно 1–2-й степени (задержка жидкости, отеки или гипокалиемия).

Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел

Запланированный промежуточный анализ исследования AFFIRM был опубликован в 2012 г. В этом исследовании рандомизировано 1199 пациентов с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование после ХТ доцетакселом по критериям PCWG2, в отношении 2:1 в группу энзалутамида и плацебо. Кортикостероиды были необязательными, но их назначение допускалось, и их получали 30% больных. Основным оцениваемым критерием исследования была общая выживаемость, с ожидаемым преимуществом в ОР 0,76 в пользу энзалутамида. При медиане наблюдения 14,4 месяца медиана выживаемости в группе энзалутамида составила 18,4 месяца по сравнению с 13,6 месяца в группе плацебо (ОР 0,63, $p < 0,001$). На основании этих данных в исследовании был раскрыт код протокола. Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. В окончательном анализе с более длительным периодом наблюдения подтверждено преимущество в выживаемости, несмотря на переход между группами и интенсивное лечение после прогрессирования.

Все дополнительные показатели также были в пользу энзалутамида (ПСА, изменение очагов в мягких тканях, качество жизни, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось различий по частоте нежелательных явлений, с более низкой частотой нежелательных явлений 3–4-й степени в группе энзалутамида. Следует отметить, что у 0,6% пациентов в группе

энзалутамида развились судороги (ни у одного из больных в группе плацебо).

Ra-223

Единственным специфическим для костной ткани радиоизотопом, для которого показано преимущество в выживаемости, остается альфарадин, Ra-223, дающий альфа-излучение. В крупном исследовании III фазы (ALSYMPCA) 921 пациент с симптоматическим КР РПЖ, с неэффективностью или противопоказаниями к ХТ доцетакселом, был рандомизирован в группу 6 инъекций альфарадина в дозе 50 кБк/кг или плацебо. Основным оцениваемым критерием исследования была общая выживаемость. В группе альфарадина наблюдалось статистически значимое улучшение общей выживаемости на 3,6 месяца (ОР 0,70; $p < 0,001$), а также увеличение времени до первого скелетного явления и улучшение качества жизни. Нежелательные явления были минимальными и, кроме немного более высокой частоты гематологической токсичности и диареи, не отличались от группы плацебо. Эффективность и безопасность Ra-223 не зависят от того, получал ли пациент доцетаксел или нет. По соображениям безопасности показания к Ra-223 стали ограничены пациентами, которые получали доцетаксел и не менее одного препарата, направленного на рецептор к андрогенам. Раннее применение Ra-223 в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном статистически значимо повышает риски переломов и летального исхода, особенно у пациентов, которые не получают антирезорбтивные препараты.

Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии

Вопрос терапии после доцетаксела и одной линии ГТ у пациентов с метастатическим КР РПЖ остается открытым. Возможные варианты включают Ra-223 или ХТ второй линии (кабазитаксел). Следует отметить, что последующие линии терапии реже вызывают ответ, и описана перекрестная резистентность между энзалутамидом и абиратероном. По данным первых исследований, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP) дают высокие показатели ответа у мужчин с дефицитом соматической гомологичной рекомбинации. У пациентов, которые получали доцетаксел и не менее одного нового гормонального препарата, в случае гомозиготной делеции или делетирующей мутации генов, восстанавливающих ДНК, показатели ответа составляют 88%. Олапариб неэффективен у больных без дефицита соматической гомологичной рекомбинации. Примечательно, что в рандомизированном исследовании II фазы, в котором рандомизировали 142 пациента в группу комбинации олапариба и абиратерона ($n = 71$) и комбинации плацебо и

абиратерона ($n = 71$), показана эффективность вне зависимости от статуса соматической гомологичной рекомбинации. Комбинированная терапия имеет высокую токсичность, с частотой серьезных нежелательных явлений 34% по сравнению с 18% в группе абиратерона и плацебо. Хотя эти препараты еще не доступны в клинической практике, они предлагают прекрасную возможность проводить лечение с учетом профиля мутаций в опухоли. FDA одобрило к применению ингибитор PD-1 пембролизумаб при нарушении механизма репарации неспаренных оснований ДНК, вне зависимости от типа опухоли, и его можно применять при РПЖ.

Мониторинг терапии

Исходное обследование должно включать анамнез и клиническое исследование, а также анализы крови (уровень ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, щелочная фосфатаза), остеосцинтиграфию и КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Роль ПЭТ/КТ с PSMA при прогрессировании КР РПЖ не определена, и, по всей видимости, метод не настолько эффективен, как у пациентов с биохимическим рецидивом или больных, не получавших ГТ. В литературе описаны «вспышки», повышение экспрессии PSMA и несовпадение результатов по сравнению с динамикой ПСА или прогрессированием на фоне препаратов, направленных на рецептор к андрогенам. Сам по себе уровень ПСА не является достоверным показателем активности заболевания при распространенном КР РПЖ, поскольку висцеральные метастазы могут развиваться без повышения уровня ПСА. Вместо этого группа PCWG2 рекомендует использовать для наблюдения мужчин с КР РПЖ комбинацию остеосцинтиграфии и КТ, уровня ПСА и клинический ответ. Большинство европейских экспертов на последней согласительной конференции предложили повторять анализы крови и клиническое обследование каждые два-три месяца, а остеосцинтиграфию и КТ как минимум каждые 6 месяцев, даже при отсутствии клинических показаний. Это отражает тот факт, что препараты, для которых доказано преимущество в выживаемости, обладают токсичностью и требуют значительных расходов, поэтому пациентам без объективного ответа необходимо изменять схему лечения. Рабочая группа подчеркивает, что прекращение терапии не должно быть основано только на повышении уровня ПСА, а следует использовать не менее двух из трех критериев (биохимические, рентгенологические или клинические признаки прогрессирования). В целях исследования в обновленных рекомендациях PCWG3 придается больше значения описанию прогрессирования имеющихся очагов и внесена концепция «больше клинически неэффективен», чтобы подчеркнуть различие между первыми признаками прогрессирования и необходимостью завершать или изменять лечение. Эти рекомендации также выглядят целесообразными для клинической практики вне рамок исследований.

Когда необходимо менять терапию

Время изменения терапии метастатического КР РПЖ остается предметом для обсуждения, хотя общепринято, что при появлении симптомов прогрессирования необходимо начинать или менять терапию. Поскольку увеличивается число эффективных препаратов, а в литературе нет прямых сравнительных исследований эффективности различных последовательностей, непонятно, как правильно выбирать терапию второй линии. В отсутствие других данных для определения последовательности терапии необходимо использовать критерии включения регистрационных исследований.

Для стратификации пациентов используют шкалу общего состояния ECOG. Как правило, пациенты с показателем общего состояния 0–1 балл переносят лечение, а при показателе 2 балла и выше маловероятно, что оно будет эффективным. При этом важно, чтобы тактика лечения была индивидуализированной. Это особенно необходимо, когда общее состояние определяется симптомами прогрессирования заболевания. В таких случаях может быть целесообразным испытывать новые схемы лечения, чтобы определить, могут ли они улучшать общее состояние. В статье, опубликованной после согласительной конференции Св. Галена 2017 г., обсуждаются вопросы последовательности терапии.

Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

КРРПЖ – обычно инвалидизирующее заболевание, часто поражающее пожилых мужчин. В лечении зачастую требуется многопрофильный подход, с включением медицинских онкологов, лучевых онкологов, урологов, медсестер, психологов и социальных работников. При выборе дополнительного системного лечения следует учитывать основные принципы паллиации, включая купирование боли, запоров, анорексии, тошноты, усталости и депрессии, которые часто встречаются в данной группе больных.

Частые осложнения, вызванные метастазами в кости

У большинства пациентов с КРРПЖ метастазы в кости сопровождаются выраженным болевым синдромом. Высокой эффективностью обладает ДЛТ, даже в виде одной фракции. Если ДЛТ не доступна, рекомендуется однократная инфузия бисфосфонатов третьего поколения. Частые осложнения, вызванные скелетными метастазами, включают боль в костях, коллапс тел позвонков или деформирующие патологические переломы, а также компрессию спинного мозга. Применение костного цемента – это эффективное лечение болезненных переломов вне зависимости от природы болевого синдрома, позволяющее существенно уменьшить

болевого синдром и повысить качество жизни. Однако по-прежнему важно предлагать стандартную паллиативную хирургию, которая может быть очень эффективна при лечении остеобластных метастазов. Угроза компрессии спинного мозга представляет первостепенную опасность. Ее необходимо своевременно диагностировать, и следует научить пациентов распознавать ее ранние симптомы. При подозрении необходимо как можно скорее назначать высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ. Для обсуждения возможности декомпрессии необходимо проводить регулярные консультации с нейрохирургом, с последующей лучевой терапией. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения считается ДЛТ с системной терапией или без нее.

Профилактика скелетных осложнений

Бисфосфонаты

Золедроновую кислоту используют при КР РПЖ для снижения частоты скелетных осложнений. В литературе опубликованы результаты исследования, проведенного, когда не было доступно активного противоракового лечения, кроме доцетаксела. Всего 643 пациента с КРРПЖ с метастазами в кости были рандомизированы в группу золедроновой кислоты в дозе 8 мг или 4 мг каждые три недели в течение 15 последующих месяцев или группу плацебо. Доза 8 мг плохо переносилась и была заменена на дозу 4 мг, которая не уступала по эффективности. При среднем периоде наблюдения 15 и 24 месяца у пациентов, которые получали золедроновую кислоту в дозе 4 мг, развилось меньше скелетных осложнений (44 и 33%, $p = 0,021$) и патологических переломов (13,1 и 22,1%, $p = 0,015$) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в группе золедроната отмечалось удлинение времени до первого скелетного осложнения.

Ингибиторы лиганда RANK

Денозумаб – это полное человеческое моноклональное антитело против RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), ключевого медиатора функции, активации и жизнедеятельности остеокластов. При метастатическом КРРПЖ на фоне денозумаба отмечалось увеличение выживаемости без метастазов в кости по сравнению с группой плацебо (медиана различия 4,2 месяца, ОР 0,85, $p = 0,028$). Тем не менее это преимущество не отразилось в увеличении общей выживаемости (43,9 и 44,8 месяца соответственно), и ни FDA, ни EMA не одобрили применение денозумаба по данному показанию.

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность денозумаба (n = 950) по сравнению с золедроновой кислотой (n = 951) у пациентов с метастатическим КР РПЖ. Денозумаб превосходит золедроновую кислоту по профилактике или времени до развития скелетных осложнений (патологического перелома, облучения и операции на костях, компрессии спинного мозга), 20,7 и 17,1 месяца соответственно (ОР 0,82; p = 0,008). Уровень NTX и ВАР в моче был достоверно ниже в группе денозумаба по сравнению с золедроновой кислотой (p < 0,0001 для обоих показателей). Тем не менее эти положительные результаты не отразились в преимуществе в выживаемости, а в недавно проведенном дополнительном анализе конечных точек показана сопоставимая эффективность денозумаба при сравнении событий, связанных со скелетными осложнениями, и симптоматических скелетных осложнений. Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов (например, некроз нижней челюсти – 5 и 8,2% при неметастатическом и метастатическом КР РПЖ соответственно). Перед началом терапии бисфосфонатами пациентам необходимо проходить обследование у стоматолога. Риск некроза нижней челюсти повышается при наличии в анамнезе травмы, операций на зубах или инфекции. Кроме того, в пилотном исследовании риск остеонекроза значительно повышался при длительной терапии (один и два года), но статистически значимо не отличался от показателей для золедроновой кислоты.

Метастатический рак предстательной железы

Прогностические факторы

Медиана выживаемости пациентов с вновь выявленными метастазами составляет не менее 42 месяцев, хотя популяция со стадией M1 очень неоднородна. Предложен ряд прогностических факторов, включая число и локализацию метастазов в кости, висцеральные метастазы, группу ISUP, общее состояние и исходный уровень ПСА, уровень щелочной фосфатазы, но лишь немногие из них валидированы.

В исследовании CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) в качестве потенциального прогностического фактора предложен термин «объем опухоли». В анализе подгрупп показана его прогностическая ценность в оценке преимущества дополнительного проведения ЛТ и ГТ.

На основании результатов крупного исследования SWOG 9346, по уровню ПСА через 7 месяцев ГТ можно разделить пациентов на три прогностические группы. В исследовании CHAARTED подтверждено, что уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл через 7 месяцев является прогностическим

фактором у пациентов, получающих ГТ по поводу метастатического РПЖ, вне зависимости от применения доцетаксела.

Таблица 3. Критерии большого и небольшого объема метастазов и риска в исследованиях CHAARTED и LATITUDE

	Большой	Низкий
CHAARTED (объем)	≥ 4 метастазов в кости, включая ≥ 1 за пределами позвоночника ИЛИ Висцеральные метастазы	Остальные
LATITUDE (риск)	≥ 2 факторов высокого риска ≥ 3 метастазов в кости Висцеральные метастазы Группа ISUP ≥ 4	Остальные

Таблица 4. Прогностические факторы по результатам исследования SWOG 9346

Уровень ПСА через 7 месяцев ГТ	Медиана выживаемости
< 0,2 нг/мл	75 месяцев
0,2–4 нг/мл	44 месяца
> 4 нг/мл	13 месяцев

Первая линия гормональной терапии

В течение более 50 лет первичная ГТ считается стандартом лечения. В настоящее время не получено данных 1-го уровня доказательности по выбору между орхидэктомией, аналогами или антагонистами ЛГРГ, кроме пациентов с угрозой развития компрессии спинного мозга, для которых в качестве первой линии терапии предпочтительна двусторонняя орхидэктомия или антагонисты ЛГРГ.

Монотерапия нестероидными антиандрогенами

На основании Кохрановского систематического обзора, в котором сравнивали монотерапию НПВС и кастрацию (медикаментозную или хирургическую), НПВС уступают в отношении общей выживаемости, клинического прогрессирования, неэффективности лечения и отказа от лечения из-за нежелательных явлений. Качество исследований, включенных в обзор, оценивается как среднее.

Клиническую эффективность ИГТ оценивали в трех независимых обзорах и двух мета-анализах. Они включали результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований, из которых три включали только пациентов с РПЖ стадии М1. В пять других исследований вошли различные группы пациентов, преимущественно с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Исследование SWOG 9346 стало самым крупным, включавшим пациентов с РПЖ стадии М1b. Из 3040 больных только 1535 были рандомизированы на основании критериев включения. Это опять же подчеркивает, что в лучшем случае только 50% больных РПЖ стадии М1b могут быть кандидатами на ИГТ, при наличии хорошего биохимического ответа. В исследовании не меньшей эффективности не получено убедительных результатов (ОР 1,1; ДИ 0,99–1,23), с верхним порогом выше 90% для верхней границы 1,2. Хотя не были достигнуты заранее определенные критерии, результаты не показали более низкой эффективности в какой-либо из групп. Тем не менее полученные данные не позволяют полностью исключить более низкую выживаемость у пациентов, получающих ИГТ.

В других исследованиях не выявлено различий в общей выживаемости с ОР 1,02 (0,94–1,11). На основании этих обзоров и метаанализов можно прийти к выводу об отсутствии различий в общей или канцероспецифической выживаемости между ИГТ и непрерывной ГТ. В последнем обзоре исследований III фазы подчеркивались ограничения большинства исследований, и авторы рекомендуют с осторожностью относиться к результатам, показывающим не меньшую эффективность. Ни в одном из исследований пациентов с РПЖ стадии М1 не показано преимущества в выживаемости, но имеется тенденция в пользу непрерывной ГТ в отношении общей выживаемости и ВБП. Следует отметить, что в большинстве этих исследований проводилась оценка не меньшей эффективности. В ряде когорт ИГТ оказывала менее выраженное отрицательное влияние на сексуальную функцию. При этом имеется тенденция в преимуществе ИГТ по качеству жизни, особенно в отношении побочных эффектов, связанных с лечением, включая горячие приливы.

К другим возможным преимуществам длительной ИГТ, по результатам нерандомизированных исследований, относится сохранение МПКТ и/или протективный эффект в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты глубокого анализа исследования SWOG 9346 ставят данное предположение под сомнение и свидетельствуют о повышенном риске тромботических и ишемических явлений, хотя при этом не выявлено преимуществ в гормональных, психиатрических, сексуальных и неврологических побочных эффектах. В большинстве публикаций отмечается восстановление уровня тестостерона,

поэтому метод можно считать интермиттирующим. Эти данные, а также отсутствие преимущества в выживаемости при стадии M1 свидетельствуют о том, что ИГТ можно назначать только хорошо информированным пациентам, обеспокоенным побочными эффектами и желающим их избежать. Оптимальный порог, при котором необходимо прекращать или возобновлять ГТ, установлен эм-пирическим путем. В настоящее время достигнут консенсус по нескольким положениям:

- Поскольку ИГТ основана на интермиттирующей кастрации, при ее проведении следует использовать только те препараты, которые вызывают кастрацию.
- Антагонисты ЛГРГ могут быть реальной альтернативой аналогам ЛГРГ.
- Индукционный цикл не должен продолжаться более 9 месяцев, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно.
- Лечение следует приостанавливать, только если пациент полностью удовлетворяет всем следующим критериям:
 - – пациент хорошо информирован и имеет высокую комплаентность;
 - – отсутствует клиническое прогрессирование;
 - – получен биохимический ответ, определяемый по уровню ПСА < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ.
- После прекращения лечения необходимо тщательно наблюдать за пациентом каждые 3–6 месяцев (чем выше стадия, тем чаще необходимо обследовать).
- Измерение уровня ПСА следует проводить в одной лаборатории.
- Лечение возобновляется при появлении клинических признаков прогрессирования или росте уровня ПСА выше заранее определенного, эмпирически установленного порогового показателя (как правило, 10–20 нг/мл при стадии M1).
- В этом случае проводится курс теми же препаратами длительностью не менее 3–6 месяцев.
- Последующие циклы лечения следует проводить по той же схеме до появления первых признаков КР РПЖ.
- По-прежнему неизвестно, какие пациенты лучше всего подходят для ИГТ, однако наиболее важным фактором считается ответ после первого цикла ГТ, то есть биохимический ответ.

Ранняя и отсроченная гормональная терапия

При симптоматическом РПЖ обязательно проводится ранняя ГТ. Остается спорным вопрос об оптимальном времени проведения ГТ при бессимптомном РПЖ, поскольку отсутствуют исследования хорошего качества. В Кохрановский обзор были включены данные 4 рандомизированных контролируемых исследований хорошего качества: VACURG I и

II, MRC и ECOG 7887.. Все они были проведены до введения ПСА-скрининга и включали пациентов с распространенным РПЖ. В исследованиях сравнивали эффективность ранней и отсроченной ГТ. Как показал анализ, у пациентов с РПЖ стадии M1a/b не наблюдалось улучшения общей выживаемости, хотя ранняя ГТ достоверно снижала прогрессирование рака и частоту сопутствующих осложнений.

Комбинированная терапия

Максимальная андрогенная блокада

В наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 1286 пациентов с РПЖ стадии M1, не показано различий между хирургической кастрацией в комбинации с флутамидом и только хирургической кастрацией. Однако в исследованиях по другим антиандрогенам или вариантам ГТ получены другие результаты, и в систематическом обзоре обнаружено, что МАБ с антиандрогенами дает небольшое преимущество в выживаемости (< 5%) по сравнению с монотерапией (хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ) в течение 5 лет. Необходимо взвешивать это небольшое преимущество в выживаемости в малой подгруппе пациентов с побочными эффектами длительного применения нестероидных антиандрогенов.

Гормональная терапия в комбинации с другими препаратами

6.4.4.2.1. Комбинация с абиратерона ацетатом
В двух крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучалось добавление абиратерона ацетата (1000 мг/сут) и преднизона (5 мг/сут) к ГТ у пациентов с гормон-чувствительным метастатическим РПЖ. Основным оцениваемым критерием обоих исследований было увеличение общей выживаемости. В обоих исследованиях показано статистически значимое преимущество в общей выживаемости, но ОР в исследовании LATITUDE составило 0,62 (0,51–0,76) только у пациентов с высоким риском метастазов. ОР в исследовании STAMPEDE было сопоставимым, 0,63 (0,52–0,76), но для всей выборки (с метастазами и без метастазов), а в подгруппе больных с метастазами составило 0,61. Хотя критерии включения в двух исследованиях отличались, в обоих показано увеличение общей выживаемости.

Кроме того, комбинированная терапия превосходила ГТ по всем дополнительным показателям, включая ВБП, время до появления рентгенологических признаков прогрессирования, время до появления боли или время до химиотерапии. Основные результаты исследований представлены в табл. 6.4.3. Между группами не выявлено различий в летальных исходах, связанных с лечением (ОР 1,37 (0,82–2,29)). Тем не менее в исследовании STAMPEDE в два раза больше пациентов отказались

от лечения в группе комбинированной терапии вследствие нежелательных явлений (20%) по сравнению с исследованием LATITUDE (12%). На основании этих результатов абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном и должен рассматриваться в качестве стандарта лечения пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, при отсутствии противопоказаний к этому препарату..

Таблица 4. Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

	STAMPED E [James]		LATITUDE E [Fizazi]	
	ГТ	ГТ + абиратерон а ацетат + преднизон	ГТ + плацебо	ГТ + абиратерон а ацетат + преднизон
n	957	960	597	602
Впервые диагностированная стадия N+	20%	19%	0	0
Впервые диагностированная стадия N+	50%	48%	100%	100%
Основные критерии включения	Пациенты, которым планируется длительная ГТ <ul style="list-style-type: none"> • РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N+ • местнораспространенный РПЖ (не менее 2 критериев – сT3–сT4, индекс Глисона ≥ 8 , уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) <ul style="list-style-type: none"> • рецидив после местного лечения с уровнем ПСА > 4 нг/мл и 		РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 и 2 из 3 факторов риска: индекс Глисона ≥ 8 , ≥ 3 очагов в костях, определяемые висцеральные метастазы	

	временем удвоения ПСА < 6 месяцев ИЛИ Уровень ПСА > 20 нг/мл ИЛИ метастазы в ЛУ ИЛИ отдаленные метастазы	
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость	Общая выживаемость Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования
Медиана наблюдения, месяцы	40	30,4
Трехлетняя общая выживаемость	83% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 76% (ГТ)	66% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 49% (ГТ + плацебо)
ОР (95% ДИ)	0,63 (0,52–0,76)	0,62 (0,51–0,76)
Только стадия M1		
n	1002	1199
Трехлетняя общая выживаемость	Нет данных	66% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 49% (ГТ + плацебо)
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,75)	0,62 (0,51–0,76)
ОР	Выживаемость без признаков прогрессирования (биохимических, рентгенологических, клинических или летального исхода): 0,29 (0,25–0,34)	Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 0,49 (0,39–0,53)

Комбинация с химиотерапией

К настоящему времени проведено три крупных рандомизированных исследования [571, 789, 815]. Во всех исследованиях сравнивали ГТ в режиме монотерапии в качестве стандарта лечения и комбинацию ГТ с ранним назначением доцетаксела (75 мг/м² каждые три недели в течение

трех месяцев после начала ГТ). Во всех работах основным оцениваемым критерием была общая выживаемость. Основные результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5. Основные данные – гормональная терапия в комбинации с химиотерапией

	STAMPEDE [James]		GETUG Gravis		CHAARTED Sweeney	
	ГТ	ГТ + доцетаксел + преднизон	ГТ	ГТ + доцетаксел	ГТ	ГТ + доцетаксел
n	118 4	592	19			
Впервые диагностированная стадия M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Основные критерии включения	<p>Пациенты, которым планируется длительная ГТ</p> <ul style="list-style-type: none"> РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N+ местнораспространенный РПЖ <p>(не менее 2 критериев – cT3-cT4, группа</p> <p>ISUP \geq 4, уровень ПСА \geq 40 нг/мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> рецидив после местного лечения с уровнем ПСА > 4 нг/мл и временем удвоения ПСА < 6 месяцев ИЛИ <p>Уровень ПСА > 20 нг/мл ИЛИ метастазы в ЛУ ИЛИ отдаленные метастазы</p>		<p>Метастатический РПЖ</p> <p>Показатель шкалы Карновского \geq 70%</p>		<p>Метастатический РПЖ</p> <p>Показатель шкалы ECOG 0, 1 или 2 балла</p>	

Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость	Общая выживаемость	Общая выживаемость
Медиана наблюдения, мес.	43	50	29
ОР (95% ДИ)	0,78 (0,66–0,93)	1,01 (0,75–1,36)	0,61 (0,47–0,80)
Только стадия M1			
n	1086		
ОР (95% ДИ)	0,76 (0,62–0,92)		

В исследование GETUG 15 включили пациентов с РПЖ, впервые диагностированным на стадии M1, и с РПЖ стадии M1 после первичного лечения. Больных стратифицировали на основании ранее проводимого лечения и факторов риска Glass. В исследовании CHAARTED использовали аналогичные критерии включения, но пациентов стратифицировали в зависимости от объема метастазов. Большой объем определялся как наличие висцеральных метастазов или 4 и более метастазов в кости и не менее одного метастаза за пределами позвоночника и костей таза.

STAMPEDE – исследование с несколькими группами и стадиями, в котором референтная группа (ГТ в режиме монотерапии) включала 1184 пациентов. В одной из экспериментальных групп больные получали доцетаксел в комбинации с ГТ (n = 593), в другой – доцетаксел в комбинации с золедроновой кислотой (n = 593). Критериями включения были стадия M1 или N1 или не менее двух из следующих трех критериев: стадия T3/4, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл, группа ISUP 4–5. Кроме того, в исследование включали пациентов с рецидивом после первичного лечения при наличии одного из следующих критериев: уровень ПСА ≥ 4 нг/мл со временем удвоения ПСА < 6 месяцев, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, стадия N1 или M1. При этом не проводилось стратификации в зависимости от объема метастазов (большой/небольшой).

В трех исследованиях наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность с частотой нейтропении 3–4-й степени 12–15%, а фебрильной нейтропении 3–4-й степени – 6–12%. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был эффективен для снижения риска фебрильной нейтропении. Первичную или вторичную профилактику гранулоцитарным колониестимулирующим фактором проводили согласно рекомендациям.

На основании полученных данных комбинированную терапию доцетакселом и ГТ необходимо рассматривать в качестве нового стандарта

у мужчин с РПЖ, впервые диагностированным на стадии M1, если у них нет противопоказаний к доцетакселу. Доцетаксел использовали в стандартной дозе 75 мг/м² в сочетании с премедикацией стероидами, но без длительного введения кортикостероидов.

В анализе подгрупп исследований GETUG-AFU 15 и CHAARTED показано положительное влияние дополнительного назначения доцетаксела к ГТ, наиболее выраженное у пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, при большом объеме очагов.

Выбор лечения и отбор пациентов

В настоящее время отсутствуют исследования, в которых бы сравнивали 6 циклов доцетаксела и длительную терапию абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном у пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1. Тем не менее в исследовании STAMPEDE пациентов рандомизировали в группу абиратерона или доцетаксела, которые назначали в дополнение к стандартной терапии. Несмотря на полученные результаты двух экспериментальных групп, такое разделение не было указано в протоколе, вследствие чего для сравнения недостаточно статистической мощности. Преимущество в выживаемости для обоих препаратов было сопоставимым. Кроме того, в недавно проведенном метаанализе не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости между двумя препаратами.

В систематическом обзоре и метаанализе STOPCAP показано, что абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном является наиболее эффективной схемой. Оба режима имеют специфические побочные эффекты и требуют строгого наблюдения. По этой причине выбор, скорее всего, зависит от предпочтений пациентов, специфических побочных эффектов, доступности и стоимости.

Отсроченное лечение при метастатическом раке предстательной железы (стадия M1)

Единственными кандидатами с метастатическим РПЖ, которым можно проводить отсроченное лечение, являются пациенты с бессимптомным РПЖ, настоятельно желающие избежать побочных эффектов. Однако учитывая, что медиана выживаемости составляет всего 42 месяца, в большинстве случаев время без лечения (до появления симптомов) будет небольшим. В литературе описан риск развития симптомов и даже смерти от РПЖ, с отсутствием эффекта от ГТ. При выборе отсроченного лечения распространенного РПЖ пациенты должны быть доступны для строгого наблюдения.

Терапия, направленная на предстательную железу, у мужчин с впервые выявленными метастазами

Исследование HORRAD стало первым, в котором оценивали ЛТ у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ. Всего 432 пациента было рандомизировано в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Показатели общей выживаемости статистически значимо не отличались (ОР 0,9 (0,7–1,14)). Медиана времени до увеличения уровня ПСА была статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,78 (0,63–0,97)). В исследовании STAMPEDE пациентов с метастатическим КР РПЖ (n = 2061) рандомизировали в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Результаты подтвердили, что ЛТ на область первичной опухоли не повышает общую выживаемость у неотобранной когорты пациентов. Однако после результатов исследования CHAARTED и до анализа данных по первичным данным пациентов разделили в зависимости от объема метастазов (большой и низкий). В подгруппе небольшого объема (n = 819; в подгруппе большого объема n = 1120) выявлено статистически значимое преимущество в общей выживаемости в группе комбинированной терапии. По этой причине необходимо рассматривать ЛТ на область ПЖ у пациентов с метастатическим РПЖ и небольшим объемом очагов. Следует отметить, что только 18% пациентов дополнительно получали доцетаксел, и ни одному из больных не назначали абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном, поэтому нельзя дать рекомендаций по тройной комбинации. Кроме того, неизвестно, можно ли экстраполировать эти данные на ЛТ как на местное лечение. В настоящее время ожидаются результаты новых исследований.

Терапия, направленная на метастазы

Пациентам с рецидивом после местного лечения предлагается терапия, направленная на метастазы, с целью отсрочки проведения системной терапии. В рандомизированном исследовании II фазы сравнивали терапию, направленную на метастазы, и наблюдение у пациентов с рецидивным олиго-метастатическим РПЖ (≤ 3 очагов). Размер выборки был небольшим (n = 62), и примерно у половины пациентов было только поражение ЛУ. Первичным оцениваемым критерием была выживаемость без ГТ, и она была выше в группе активного лечения. В настоящее время отсутствуют данные об улучшении общей выживаемости. В систематическом обзоре убедительно показано, что в настоящее время этот подход следует рассматривать в качестве экспериментального

Заключение.

Улучшение ранней диагностики заболеваний предстательной железы привело к увеличению процента выявления ранних форм РПЖ Т1-2. Ранняя диагностика РПЖ дает возможность выполнить пациенту радикальный метод лечения: радикальную простатэктомию (РПЭ), дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), брахитерапию. РПЭ является «золотым» стандартом, поскольку позволяет добиться длительной безрецидивной выживаемости, в отличие от лучевой терапии.

Возможности терапии больных КРРПЖ в настоящее время существенно расширились за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития кастрационной рефрактерности и внедрения в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов. Тем не менее, всегда следует принимать во внимание гетерогенность популяции больных с наличием кастрационно-рефрактерного заболевания и индивидуализировать терапевтический подход у каждого пациента.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2019 г. www.uroweb.org
2. Приказ МЗ РФ от 12.11.2012г № 907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»».
3. Приказ ДЗМ от 18.12.2015 № 1087 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «Онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы».
4. Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Ж. Урология. 2016;6:164–166
5. А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.А. Ширяев, С.О. Сухих, А.В. Сидоренков, А.В. Пушкарев, Д.И. Цыганов, Д.Ю. Пушкарь. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы УРОЛОГИЯ 2017;6:101-106
6. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2918.
7. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*, 2011. 117: 2077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719>
8. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*, 2014. 83: 664.
9. Hussain, M., et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378: 2465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494>
10. Smith, M.R., et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1408.
11. Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol*, 1994. 12: 1868.
12. Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2167.
13. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1513.
14. Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 242.

15. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502.
16. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138.
17. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*, 2014. 66: 815.
18. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152.
19. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424.
20. Kantoff, P.W., et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1099.
21. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411.
22. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3089.
23. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4636.
24. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286.
25. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675.
26. Alumkal, J.J., et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 610.
27. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153.
28. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151.
29. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402.
30. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203.

31. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368.
32. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119.
33. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117.
34. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983.
35. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1995.
36. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213.
37. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2402.
38. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147.
39. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187.
40. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88: 1623.
41. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006.
42. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198.
43. Resnick, M.J., et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1078.
44. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1397.