

Ведение гормонорезистентного рака предстательной железы

Рекомендации Европейской ассоциации урологии, 2011 г.

В настоящее время установлено, что андрогенная абляция, проведенная с целью лечения рака предстательной железы (РПЖ), способствует развитию гормоннезависимых клеток, которые постепенно замещают большую часть других клеток опухоли. Определяющим фактором в развитии гормонорезистентного РПЖ (ГР РПЖ) является нарушение регуляции андрогенной функции.

Для описания разновидностей РПЖ, который развивается после курса начальной абляционной гормонотерапии (ГТ), используются различные термины, включая «гормонорезистентный РПЖ», «андрогеннезависимый РПЖ» и «гормоннезависимый РПЖ». С появлением новых лекарственных препаратов, действие которых направлено непосредственно на рецепторы андрогенов (например, MDV3100) или блокаду синтеза андрогенов (например, ингибитор CYP17), в отдельную группу был выделен РПЖ, резистентный к кастрационным методам терапии, но при этом гормоночувствительный. Необходимо различать РПЖ, резистентный к кастрации, но чувствительный к другой ГТ, и ГР РПЖ. Применение при РПЖ, резистентном к кастрации, 2-й линии ГТ, включая отмену антиандрогенов, назначение эстрогенов и кортикостероидов, нередко дает положительный результат, тогда как истинный ГР РПЖ не чувствителен к любым гормональным воздействиям.

Критерии ГР РПЖ:

- кастрационные уровни тестостерона (тестостерон <50 нг/дл или <1,7 нмоль/л);
- три последовательных повышения ПСА с промежутком в 1 нед, при этом два повышения должны составлять ≥50% от достигнутой ранее наиболее низкой концентрации ПСА, а абсолютный уровень ПСА – >2 нг/мл;
- отмена антиандрогенной терапии на период ≥4 нед для флутамида и ≥6 нед для бикалутамида (или одно дополнительное гормональное вмешательство);
- прогрессирование ПСА, несмотря на последовательные гормональные вмешательства (прогрессирование костных очагов – прогрессирование или появление ≥2 очагов на сканограммах скелета или мягких тканей согласно критериям RECIST с лимфоузлами ≥2 см в диаметре).

Уровень ПСА как маркера ответа на терапию

Во многих текущих исследованиях в качестве критерия ответа на терапию используется уровень простатического специфического антигена (ПСА), несмотря на то что до сих пор не существует четких рекомендаций в отношении должных показателей и длительности снижения уровня ПСА. Хотя скрининг ПСА применяется для оценки эффективности лекарственных препаратов, достоверность этого метода и, соответственно, возможность применять его для результатов лечения вызывают сомнения. Испытания вакцин показали достоверное увеличение общей выживаемости без изменений уровней ПСА, поставив под вопрос возможность использования ПСА в качестве индикатора при применении негормональных препаратов, не вызывающих патологических изменений в клетках. Кроме того, в значениях уровня ПСА наблюдается значительный разброс из-за преходящего воздействия препаратов на выработку ПСА.

Таким образом, показатели ПСА необходимо использовать в совокупности с другими клиническими данными, учитывая воздействие лекарственных препаратов, используемых при терапии, на экспрессию ПСА. Тем не менее было доказано, что снижение уровня ПСА ≥50% относительно уровня до начала терапии означает большую

вероятность выживания. В ходе исследований Kelly и соавт. (1993) у 110 больных со снижением уровня ПСА ≥50% от исходного в процессе проводимой терапии медиана выживаемости составила более 25 мес, тогда как у тех больных, у которых не наблюдалось такого снижения уровня ПСА, – всего 8,6 мес. Согласно результатам исследования Smith и соавт. (1998), при снижении уровня ПСА ≥50% на протяжении по крайней мере 8 нед средняя выживаемость увеличивается и составляет 91 нед по сравнению с 38 нед у больных с меньшей степенью снижения уровня ПСА.

В ходе исследования TAX 327 также были отмечены лучшие показатели выживаемости среди больных с нормальным уровнем ПСА (<4 нг/мл; медиана выживаемости 33 мес) по сравнению с пациентами, у которых уровень ПСА был выше (медиана выживаемости 15,8 мес). Исследования также показали, что изменение уровня ПСА не являлось суррогатным маркером эффективности терапии, поскольку одинаковый уровень ПСА наблюдался у больных обеих групп (45%), получавших доцетаксел, а показатели выживаемости улучшились только среди пациентов, получавших данный препарат по 3-недельной схеме. Согласно последним результатам исследования TAX 327, снижение уровня ПСА ≥30% ассоциируется с достоверным увеличением выживаемости.

Андрогендепривационная терапия

Андрогеннезависимый РПЖ подразумевает, что болезнь прогрессировала, несмотря на кастрацию. Следовательно, на момент первого рецидива после гормонотерапии (ГТ) для верификации диагноза ГР РПЖ необходимо подтвердить кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л).

Продолжительное подавление андрогенов, вырабатываемых яичками, при ГР РПЖ оказывает минимальное общее воздействие. Однако существуют рекомендации по продолжению антиандрогенной терапии (ААТ) аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), несмотря на повышение уровня ПСА, основанные на результатах исследования Manpi и соавт (1988). Это исследование показало значительно более низкую выживаемость у пациентов без полной андрогенной блокады. Однако два более поздних испытания не подтвердили этих данных, продемонстрировав лишь незначительные преимущества по показателям выживаемости у больных, продолжавших получать аналоги ГнРГ на фоне 2-й и 3-й линий цитотоксической терапии.

Кроме того, целесообразность продолжения лечения аналогами ГнРГ была поставлена под сомнение исследованиями по тестостеронзаместительной терапии при ГР РПЖ, основанными на том, что высокие

дозы тестостерона подавляют рост опухоли. Недавно были опубликованы результаты по крайней мере 2 исследований I фазы, демонстрирующих перспективность этого метода.

Тем не менее в настоящее время считается, что умеренная польза от продолжения ГТ превышает минимальный риск такой терапии, поэтому ААТ у таких пациентов должна продолжаться неопределенно долго.

Для больных с рецидивом рака после 1-й линии ААТ существует несколько вариантов терапии, включая отмену антиандрогенов, прием дополнительных антиандрогенов, замену одного антиандрогена другим, применение эстрогенов, аденоблокаторов и других, более современных подходов. Алгоритм применения возможных терапевтических методов в случае прогрессирования ПСА после 1-й линии ГТ представлен на рисунке.

Синдром отмены антиандрогенов

В 1993 г. Kelly и Sher продемонстрировали клиническое улучшение и снижение уровня ПСА у больных, прекративших принимать

флутамид на фоне прогрессирования заболевания. Открытие синдрома отмены антиандрогенов стало ключом к пониманию биологии независимости опухоли от андрогенов, помогло интерпретировать результаты клинических исследований и усовершенствовать лечение больных. Примерно у трети пациентов наблюдали улучшение состояния при отмене антиандрогенов со снижением уровня ПСА ≥50% на протяжении приблизительно 4 мес. Эффект отмены антиандрогенов также был отмечен при терапии бикалутамидом и мегестрола ацетатом. Недавнее исследование SWOG 9426 показало увеличение уровня ПСА на фоне проведения комбинированной блокады андрогенов у 210 пациентов с опухолями M0 или M1. Улучшение наблюдалось у 21% больных, несмотря на отсутствие рентгенографического подтверждения. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 3 мес, причем у 19% больных (во всех случаях M0) этот показатель достигал 12 мес. Среди факторов, влияющих на увеличение показателей безрецидивной выживаемости и общую выживаемость, отмечены длительное неиспользование стероидных препаратов, низкий уровень ПСА до начала терапии и отсутствие отдаленных метастазов.

Таким образом, отмена антиандрогенов, несмотря на ограниченную эффективность,

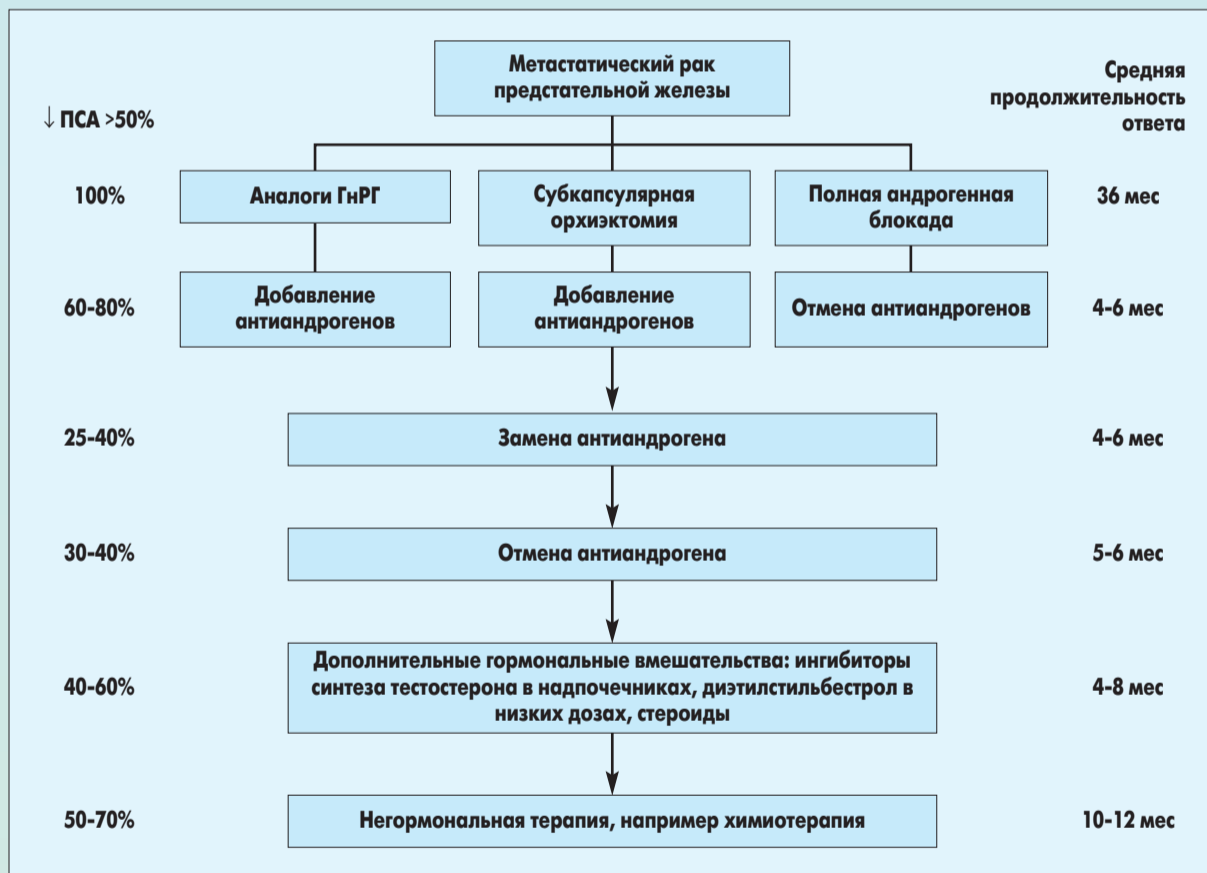


Рис. Алгоритм применения возможных терапевтических методов в случае прогрессирования ПСА после 1-й линии ГТ

Таблица 1. Частота ответа ПСА, средняя выживаемость, время до прогрессирования и уменьшение боли в крупных рандомизированных исследованиях III фазы с применением химиотерапии у пациентов с ГР РПЖ

Исследование	n	↓ ПСА >50%	Уменьшение боли	Выживаемость (мес)	Время до прогрессирования
TAX 327					
Митоксантрон		32%	22%	16,5	–
Доцетаксел 75 мг/м ²		45% ¹	35% ³	18,9 ¹	–
Доцетаксел 30 мг/м ²		48% ¹	31%	17,4	–
SWOG 99-16					
Митоксантрон	336	50% ¹	–	17,5 ²	6,3 мес ¹
Доцетаксел/эстрамустин	338	27%	–	15,6	3,2 мес
CALGB 9182					
Гидрокортизон	123	38% ⁴	–	12,3	2,3 мес
Митоксантрон/гидрокортизон	119	22%	–	12,6	3,7 мес ⁴
Tannock et al.					
Преднизон	81	22%	12%	–	43 нед ¹
Митоксантрон/преднизон	80	33%	29% ²	–	18 нед

¹ p<0,0001; ² p<0,001; ³ p=0,01; ⁴ p<0,03.

должна рассматриваться как 1-я линия терапии у больных с рецидивом.

Альтернативная терапия после 1-й линии ГТ

Бикалутамид – нестероидный антиандроген, эффективность которого зависит от назначаемой дозы: чем больше доза препарата, тем существеннее снижается уровень ПСА. Наиболее многочисленная группа пациентов с ГР РПЖ, получавших курс лечения бикалутамидом (150 мг) в рамках клинического исследования, включала 52 человека. Наблюдался ярко выраженный паллиативный эффект; ответ ПСА (снижение уровня на $\geq 50\%$), не связанный с паллиативным эффектом, отмечался у 20% больных. В настоящее время проводится рандомизированное исследование TARP, целью которого является сравнение эффективности терапии с применением бикалутамида в дозе 50 мг в комбинации с дутастеридом или плацебо при метастатическом ГР РПЖ. Добавление антиандрогена (например, бикалутамида или флутамида) к гонадной супрессии в момент повышения ПСА вызывает снижение ПСА только у небольшого количества больных.

Переход на альтернативную ААТ. В последнее время проявляется повышенный интерес к альтернативной ААТ. После прекращения полной блокады андрогенов у 232 пациентов с прогрессирующим заболеванием (у 76% верифицирован РПЖ стадии M1b) эффект отмены антиандрогена отмечен у 31 (15,1%) больного. 2-я линия ГТ проводилась путем назначения альтернативного нестероидного препарата (т. е. если вначале больной принимал флутамид, его заменяли на бикалутамид, и наоборот). Снижение уровня ПСА $>50\%$ наблюдалось у 83 (35,8%) больных независимо от ранее зафиксированного эффекта отмены и продолжалось

более 6 мес. При этом чем выше был уровень ПСА на момент начала 2-й линии терапии, тем меньше была безрецидивная выживаемость и тем ниже была частота ответа ПСА.

Отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоконазола. Надпочечники синтезируют около 10% андрогенов. Некоторые опухолевые клетки у больных андрогеннезависимым РПЖ, вероятно, обладают способностью восстанавливать чувствительность к андрогенам, поскольку клиническое улучшение вызывается дальнейшим снижением уровня андрогенов после двусторонней адреналэктомии или на фоне лечения препаратами, сдерживающими выработку стероидов в надпочечниках. Этот механизм лежит в основе лечения с помощью аминоглютемида, кетоконазола и кортикостероидов, в результате которого почти у 25% больных на протяжении 4 мес наблюдается снижение уровня ПСА. Назначение кетоконазола одновременно с отменой ААТ приводит к большей частоте ответа на терапию (у 32% больных против 11%) и более длительному снижению уровня ПСА (8,6 против 5,9 мес) по сравнению с отменой антиандрогена без терапии кетоконазолом.

Эстрогены. Исследования на животных показали, что при РПЖ обычно наблюдается экспрессия рецепторов эстрогенов, которые активируются после андрогенной абляции. Эксперименты *in vitro* показали, что эстрогены могут активировать мутированные рецепторы андрогенов, выделенные из клеток опухоли, а применение высоких доз эстрогенов вызывает объективный ответ. В основе этого эффекта, вероятно, лежит митотический блок, предотвращающий непосредственное воздействие цитотоксических препаратов на клетки в результате срабатывания апоптотического механизма.

В ряде исследований с помощью диэтилтильбэстрола (ДЭС) удалось достичь снижения

уровня ПСА от 24 до 80% с общей выживаемостью 63% на протяжении 2 лет. Однако даже малые дозы ДЭС примерно у трети (31%) больных вызвали тромбоз глубоких вен, у 7% – инфаркт миокарда.

Негормональная терапия (цитотоксические препараты)

Для лечения метастатического ГР РПЖ существует ряд доказанно эффективных химиотерапевтических схем (табл. 1). В настоящее время продолжают многочисленные исследования разнообразных подходов к лечению, воздействующих на самые разные биологические механизмы. Тем не менее большинство изучаемых лекарственных препаратов, за исключением доцетаксела, остаются пока экспериментальными.

У пациентов, получавших химиотерапию с применением доцетаксела, наблюдалось значительное улучшение медианы выживаемости (примерно на 2 мес) по сравнению с соответствующим показателем у больных, в схему лечения которых входили митоксантрон и преднизон.

Сроки назначения химиотерапии при метастатическом ГР РПЖ могут варьировать. У пациентов с ярко выраженными симптомами рекомендуется начинать ее немедленно и по возможности использовать 3-недельную схему введения, поскольку такая схема лечения ассоциируется с улучшением показателей выживаемости. Однако еженедельная схема лечения приводит к такому же уменьшению симптомов и ее можно применять у больных, которые по каким-либо причинам не могут пройти оптимальный терапевтический курс, поскольку такое лечение более эффективно, чем лучшая поддерживающая терапия. У пациентов, не имеющих симптомов, сроки назначения химиотерапии должны рассматриваться индивидуально.

Известно несколько неблагоприятных прогностических факторов, в частности уровень ПСА >114 нг/мл, время удвоения ПСА <55 дней и наличие висцеральных метастазов. По результатам исследования TAX 327, такими факторами были метастазы во внутренних органах, боль, анемия (Hb <130 г/л), ухудшение результатов скинтиграфии и получение терапии эстрамустином перед началом терапии доцетакселом. Больные были распределены на 3 группы: с низкой (0-1 фактор), средней (2 фактора) и высокой (3-4 фактора) вероятностью развития болезни, что соответствовало медианам выживаемости 25,7; 18,7 и 12,8 мес. Кроме того, в двух независимых исследованиях было показано, что уровень С-реактивного белка <8 мг/л может указывать на улучшение показателей выживаемости (отношение шансов 2,96). Возраст сам по себе не является противопоказанием к приему доцетаксела.

При метастатическом ГР РПЖ химиотерапия может назначаться только в рамках клинических исследований.

Рекомендации по цитотоксической терапии ГР РПЖ представлены в таблице 2.

Таксаны в комбинированном лечении ГР РПЖ

В настоящее время проводится несколько исследований I и II фазы, направленных на возможность дальнейшего улучшения результатов лечения. В этих исследованиях применение комбинации таксанов и анти-HER2, кальцитриола (исследование приостановлено из-за внезапной токсичности), экзисулида и талидомида приводило к снижению уровня ПСА приблизительно в 60% случаев.

Во время проведения рандомизированного исследования II фазы, имеющего целью сравнить результаты терапии только доцетакселом и доцетакселом в комплексе с талидомидом, 75 больных ГР РПЖ, ранее не получавших химиотерапию, были рандомизированы на получение доцетаксела в дозе 30 мг/м² на протяжении 5 из каждых 6 недель либо доцетаксела в той же дозировке и по той же схеме в комбинации с талидомидом 200 мг перорально каждый день. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ чаще наблюдалось в группе, получающей комбинированное лечение (53%), по сравнению с группой, в которой применялся только доцетаксел (37%) (статистически недостоверно). В ходе наблюдения,

проводившегося на протяжении 18 мес, медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составили 5,9 мес и 68% соответственно у пациентов, принимающих доцетаксел и талидомид, тогда как в группе больных, принимающих только доцетаксел, эти показатели составили 3,7 мес и 43% (различия между группами недостоверно). Однако у 28% больных группы комбинированной терапии наблюдались тромбоэмболические осложнения, тогда как в группе монотерапии доцетакселом таких осложнений не было. Проводимое в настоящее время исследование III фазы среди пациентов с ГР РПЖ подтвердило потенциальную целесообразность применения талидомида по сравнению с плацебо при лечении больных метастатическим РПЖ с безрецидивной выживаемостью 15 мес против 9,6 мес ($p=0,0002$).

В настоящее время также проводятся исследования по применению малых молекул в комбинации с доцетакселом. Особое внимание уделяется препаратам, воздействующим на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Поскольку исследования I-II фазы показали многообещающие результаты, сейчас проводится несколько крупных исследований III фазы (в каждом участвуют около 1 тыс. больных) с использованием бевацизумаба (моноклональное антитело), афлиберцепта («ловушка» VEGF), сунитиниба (анти-VEGFR) и дасатиниба (анти-Src).

Химиотерапия спасения

Поскольку у всех больных с ГР РПЖ, прошедших химиотерапию на основе доцетаксела, через 6-8 мес развивался рецидив, проводятся клинические исследования, посвященные химиотерапии спасения. Их результаты позволили определить наиболее приемлемые методы лечения, такие как интермиттирующая химиотерапия с использованием доцетаксела, таргетная терапия и 2-я линия терапии сатраплатином.

В ряде работ применялась интермиттирующая терапия доцетакселом у больных, продемонстрировавших положительный ответ на 1-ю линию терапии этим препаратом. В целом снижение уровня ПСА достигалось примерно у 60% пациентов со средним временем до рецидива около 6 мес, при этом уровень токсичности лечения был минимальным и сопоставимым с таковым 1-й линии терапии доцетакселом.

Недавно были получены положительные результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы, имеющего целью сравнить терапевтический эффект кабазитаксела в комбинации с преднизолоном и митоксантроном в комбинации с преднизолоном у 755 пациентов с ГР РПЖ, у которых случился рецидив во время или после химиотерапии с применением доцетаксела.

Больные прошли максимум по 10 циклов терапии кабазитакселом (в дозе 25 мг/м²) и митоксантроном (12 мг/м²) соответственно. В обеих группах, помимо основного препарата, пациенты принимали 10 мг преднизона ежедневно на протяжении всего срока терапии. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, вторичными конечными точками – время до рецидива и безопасность лечения.

У больных из группы терапии кабазитакселом наблюдалось значительное улучшение общей выживаемости: 15,1 против 12,7 мес у больных, получавших митоксантрон. В группе лечения кабазитакселом также отмечены значительное увеличение времени до прогрессирования (2,8 против 1,4 мес; $p<0,0001$) и улучшение показателей эффективности терапии в соответствии с критериями RECIST (14,4 против 4,4%; $p<0,005$) и уровнем ПСА (39,2 против 17,8%; $p<0,0002$). Связанные с лечением побочные эффекты 3-4 степени по шкале ВОЗ намного чаще проявлялись в группе терапии кабазитакселом; среди них гематологическая (68,2 против 47,3%; $p<0,0002$) и негематологическая (57,4 против 39,8%; $p<0,0002$) токсичность.

В таблице 3 представлены рекомендации по проведению паллиативной терапии при ГР РПЖ.

Полный текст руководства:

http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Таблица 2. Рекомендации по цитотоксической терапии ГР РПЖ

Рекомендация	Уровень рекомендации
Консультирование, ведение и лечение пациентов с ГР РПЖ должна осуществлять мультидисциплинарная команда	
При метастатическом ГР РПЖ цитотоксическая терапия должна использоваться только в клинических исследованиях	B
У пациентов с изолированным повышением ПСА должно быть документально зафиксировано 2 последовательных повышения уровня ПСА в сыворотке крови по сравнению с референсным уровнем	B
Перед назначением терапии уровни тестостерона сыворотки должны быть <32 нг/дл	B
Перед назначением терапии уровни ПСА сыворотки должны быть >2 нг/мл, что позволит правильно интерпретировать эффективность лечения	B
Потенциальную пользу от цитотоксической терапии и возможные побочные эффекты необходимо обсуждать индивидуально с каждым пациентом	C
У пациентов с метастатическим ГР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, препаратом выбора является доцетаксел по схеме 75 мг/м ² каждые 3 нед, так как этот препарат значительно увеличивает выживаемость	A
У пациентов с симптомными костными метастазами вследствие ГР РПЖ возможно применение доцетаксела в монотерапии либо митоксантрона в комбинации с преднизолоном или гидрокортизоном. При отсутствии противопоказаний предпочтительным препаратом является доцетаксел, учитывая его значительные преимущества в облегчении боли	A
У пациентов с рецидивом после 1-й линии химиотерапии доцетакселом препаратами выбора для проведения 2-й линии терапии являются кабазитаксел и абиратерон (на основании результатов проспективных рандомизированных клинических исследований III фазы)	A
2-я линия химиотерапии доцетакселом может рассматриваться у пациентов, ответивших на 1-ю линию лечения этим препаратом. Доцетаксел также может применяться у пациентов, имеющих противопоказания к назначению кабазитаксела и абиратерона	A

Таблица 3. Рекомендации по паллиативному ведению ГР РПЖ

Рекомендация	Уровень рекомендации
У пациентов с симптомным и распространенным метастатическим поражением костей медикаментозная терапия не увеличивает выживаемость	A
Ведение таких больных должно быть направлено на улучшение качества жизни и уменьшение болевого синдрома	A
Основная цель терапии – высокая эффективность лечения и низкая частота возникновения побочных эффектов	A
Пациентам с поражением скелета могут назначаться бисфосфонаты (в основном изучалась золедроновая кислота) для профилактики костных осложнений. Однако пользу от применения этих препаратов необходимо соотносить с риском побочных эффектов, прежде всего с риском развития некроза челюсти	A
Методы паллиативной терапии, в частности радионуклидная терапия, дистанционная лучевая терапия, адекватное применение анальгетиков, должны применяться на раннем этапе лечения боли, вызванной метастазами в костях	B
При развитии острых неврологических симптомов необходимо срочное проведение операции на позвоночнике или декомпрессионной радиотерапии	A