

Отчет о симпозиуме

VII конгресс Российского общества онкоурологов

В рамках VII ежегодного конгресса Российского общества онкоурологов, проходившего в Москве 3–5 октября 2012 г., состоялся симпозиум, посвященный гормональной терапии (ГТ) распространенного рака предстательной железы (РПЖ). Спонсором данного мероприятия выступила компания «Астеллас».

В 1941 г. Huggins и Hodges выявили стимулирующее действие андрогенов на рост аденокарциномы простаты. С тех пор блокада поступления в кровь тестостерона, вырабатываемого яичками, стала стандартом 1-й линии терапии РПЖ, позволяющей добиться лечебного эффекта более

чем у 80% больных. В течение многих лет единственным методом блокады андрогенной стимуляции предстательной железы (ПЖ) оставалось удаление обоих яичек. Медикаментозная кастрация представляется привлекательной альтернативой орхэктомии, поскольку позволяет избежать риска операционных осложнений и моральной травмы, а главное — обеспечивает обратимый характер изменений гормонального профиля. В настоящее время «золотым стандартом» андрогенной депривации при РПЖ признана монотерапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Механизм действия данной группы препаратов

заключается в гиперстимуляции и истощении рецепторов ЛГРГ, снижении выработки лютеинизирующего гормона, а за счет этого — и в угнетении выработки тестостерона яичками. Цель терапии агонистами ЛГРГ — снижение уровня тестостерона до кастрационных значений, поскольку доказано, что имеется обратная зависимость между уровнем тестостерона и общей и беспрогрессивной выживаемостью больных РПЖ. Современные исследования показали, что концентрация тестостерона сыворотки крови после хирургической кастрации составляет < 20 нг/дл. Данный показатель следует считать целевым значением при проведении медика-



Президиум симпозиума



ментозной кастрации. При использовании традиционных форм агонистов ЛГРГ концентрация тестостерона > 20 нг/дл выявляется в 18–38% случаев (Oefelein et al., 2000; Kawakami et al., 2002), а при применении специальной формы доставки лейпролина атригеля (элигард) частота выявления тестостерона > 20 нг/дл составляет лишь 2%.

Модераторы (проф. В.Б. Матвеев и к.м.н. М.И. Волкова) активно обсуждали вопросы, касающиеся показаний к отсроченному назначению лечения, целесообразности применения максимальной андрогенной блокады (МАОБ) и возможности назначения интермиттирующего режима андрогенной аблации в клинической практике. В ходе дискуссии разбирались конкретные клинические наблюдения. В обсуждении участвовала представительная группа экспертов (проф. О.Б. Карякин, проф. И.Г. Русаков, проф. А. Heidenreich).

Первый случай из практики представил Р.В. Смирнов (Вологодский областной онкологический диспансер).

У мужчины, 69 лет, не предъявляющего жалоб, случайно выявлено повышение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) до 45 нг/мл. По данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ): в обеих долях множественные гипоехогенные участки с нарушением целостности капсулы железы.

Данные биопсии ПЖ: в 7 из 12 столбцов выявлен рост аденокарциномы с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8 (4 + 4). При остеосцинтиграфии выявлен очаг гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в теле Th10 (данные МРТ подтвердили наличие метастатического поражения позвонка на указанном уровне). Диагноз: РПЖ стадии Т3аNxM1. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда, случившийся 8 мес назад), артериальная гипертензия, Сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации. Избрана выжидательная тактика. Гормональная терапия начата спустя 12 мес после появления жалоб на боль в спине при уровне ПСА 95 нг/мл. Назначен элигард (22,5 мг, 3 мес) в сочетании с нестероидными антиандрогенами (в течение 4 нед) и бисфосфонатами. В течение 15 мес терапии аналогами ЛГРГ у пациента отмечено появление приливов, гинекомастии, плохо контролируемой гипергликемии. Через 15 мес зарегистрирован эпизод стенокардии, потребовавший госпитализации в кардиологический стационар и отмены терапии на 2 мес. Плановая терапия элигардом продолжена с использованием месячной депоформы (7,5 мг в течение 28 дней). Через 19 мес терапии отмечен рост ПСА до 45 нг/мл (на фоне кастрационного уровня тестостерона), при обследовании диагностировано метастати-

ческое поражение костей. В связи с развитием кастрационно-рефрактерного РПЖ начата химиотерапия доцетакселом. Спустя 42 мес после установки диагноза пациент умер от прогрессирования РПЖ.

Безопасность применения отсроченной ГТ при диссеминированном РПЖ широко обсуждается. С одной стороны, назначение ГТ на начальном этапе клинических проявлений заболевания может позволить отсрочить развитие нежелательных явлений, ассоциированных с лечением. РПЖ — относительно медленно прогрессирующее заболевание. ГТ является сугубо паллиативным методом лечения, вызывающим ряд осложнений. По данным метаанализа АНСРР (Agency for Health Care Policy and Research, 1999), достоверных различий 5-летней общей выживаемости между группами немедленной и отсроченной ГТ нет (отношение рисков (ОР) 0,914; доверительный интервал (ДИ) 0,815–1,026). В систематическом обзоре Кокрановской библиотеки (2002) не выявлено преимуществ специфической выживаемости в группе немедленного лечения; отсроченная ГТ приводила к крайне незначительному (5,5%) уменьшению риска смерти только при наблюдении за больными в течение 10 лет и более. В исследовании EORTC 30891 (2011) при медиане наблюдения 12,9 года только 52,8% пациентов, рандомизированных в группу отсроченной ГТ, потребовали назначения терапии. Это связано с тем, что 41% больных РПЖ умирает от причин, не связанных с основным заболеванием (VACURG I).

С другой стороны, на модели простатической аденокарциномы крыс Dunning R3327H показаны более выраженная регрессия опухоли и лучшая выживаемость при раннем выполнении кастрации. По данным метаанализа 8 рандомизированных исследований, проведенным G. Boustead и соавт. (2007), ранняя ГТ замедляет прогрессирование РПЖ и переход заболевания в более распространенные

стадии. Теоретически это ассоциировано с повышением эффективности терапии при меньшем объеме опухолевой ткани и снижением риска осложнений течения опухолевого процесса. Практически последний тезис подкрепляется результатами протокола MRC, показавшими достоверное снижение риска любых осложнений, компрессии спинного мозга и появления мягкотканых метастазов при немедленном назначении ГТ. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов небольшое увеличение общей выживаемости пациентов при длительных сроках наблюдения, что актуально для больных с низким риском смерти от сопутствующих заболеваний.

Таким образом, немедленная ГТ достоверно, но незначительно увеличивает общую выживаемость и снижает риск развития осложнений опухолевого процесса у больных распространенным РПЖ. Немедленная ГТ ассоциирована с увеличением частоты осложнений лечения и увеличивает его стоимость. Имеющейся доказательной базы недостаточно, чтобы рекомендовать немедленную ГТ как стандарт. Однако можно полагать, что данный подход целесообразно применять у больных с симптомным, агрессивным течением опухолевого процесса, значительной распространенностью опухоли, низким риском смерти от других причин и не показан пациентам с медленным прогрессированием опухолевого процесса и высоким риском смерти от интеркуррентных заболеваний.

Второе клиническое наблюдение представил к.м.н. Е.А. Усынин (ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН г. Томск).

Больной, 68 лет, обратился за медицинской помощью в связи с жалобами на боли в костях. При обследовании выявлено повышение ПСА до 245 нг/мл, при ТРУЗИ обнаружены признаки местно-распространенного РПЖ; данные остеосцинтиграфии: множественные очаги гиперфиксации РФП. Биопсия ПЖ позволила верифицировать аденокарциному с индексом Глисона 8 (4 + 4) в 8 биоптатах из 10.

Диагноз: РПЖ стадии T3NxM1b. Пациенту назначена терапия агонистами ЛГРГ (элигард 45 мг 1 раз в 6 мес), в течение первых 10 дней пациент получал антиандрогены (бикалутамид 50 мг/сут). На фоне терапии отмечено исчезновение боли в костях. Терапия сопровождалась такими нежелательными явлениями, как приливы, увеличение массы тела, перелом шейки бедра, не связанный с метастатическим поражением. Эффект андрогенной абляции сохранился в течение 16 мес. В дальнейшем зарегистрирован кастрационно-рефрактерный РПЖ. Больному последовательно проводились гормональные манипуляции 2-й линии (назначение антиандрогенов



Проф. В.Б. Матвеев, модератор симпозиума

(ПСА-ответ в течение 6 мес), отмена антиандрогенов (ПСА-ответ в течение 3 мес) и химиотерапия доцетаксолом на фоне продолжающейся терапии агонистами ЛГРГ.

Тестостерон в мужском организме вырабатывается яичками (95 %) и надпочечниками (5 %). Теоретически дополнительное назначение антиандрогенов пациентам, получающим агонисты ЛГРГ (МАБ), может повысить эффективность андрогенной абляции за счет нарушения связывания надпочечниковых андрогенов с рецепторами. Сравнение результатов кастрации и МАБ проводилось в многочисленных рандомизированных исследованиях, показавших противоречивые результаты. Метаанализ 26 рандомизированных исследований, опубликованный



К.м.н. М.И. Волкова, модератор симпозиума

Klotz и соавт. (2000) показал, что МАБ с включением нестероидных антиандрогенов достоверно, но крайне незначительно (< 5 %) увеличивает общую выживаемость; применение стероидных антиандрогенов в составе МАБ ассоциировано с увеличением риска смерти с 15,4 до 18,1 %. МАБ увеличивает риск осложнений и риск отмены терапии из-за нежелательных явлений. В связи с вышеперечисленными фактами клинические преимущества МАБ перед кастрацией сомнительны, и данный метод не является стандартом лечения больных распространенным РПЖ.

Тем не менее в ряде клинических ситуаций введение антиандрогенов в схему лечения целесообразно. Так, показанием к данному подходу служит инициация терапии агонистами ЛГРГ при диссеминированном раке простаты. Целью назначения антиандрогенов — подавление феномена «вспышки», обусловленного первичной гиперсекрецией тестостерона на этапе гиперстимуляции рецепторов ЛГРГ. Применение антиандрогенов также возможно при проведении гормональных манипуляций 2-й линии. Добавление антиандрогенов к проводимой кастрационной терапии у 60 % пациентов приводит к значимому снижению уровня ПСА

(> 50%) на срок 4–6 мес. При развитии рефрактерности к ГТ в режиме МАБ рекомендована замена одного нестероидного антиандрогена на другой, что также позволяет добиться снижения уровня ПСА приблизительно у 40 % больных. К сожалению, данная манипуляция со сменой препарата для антиандрогенной терапии теряет свою эффективность спустя 4–6 мес. В дальнейшем отмена антиандрогенной терапии, в свою очередь, также способна привести к улучшению у 30–40 % пациентов на срок до 6 мес.

Таким образом, МАБ с включением нестероидных антиандрогенов достоверно, но незначительно увеличивает общую выживаемость пациентов с распространенным РПЖ по сравнению с кастрационной терапией. МАБ увеличивает частоту нежелательных явлений и риск отмены терапии из-за повышения профиля токсичности. ГТ в режиме МАБ не рекомендуется к рутинному использованию при распространенном РПЖ.

В 3-й части дискуссии эксперты акцентировали внимание аудитории на возможности применения интермиттирующего режима ГТ при распространенном РПЖ. Клиническое наблюдение представил к.м.н. А.О. Карякин (МРНЦ, Обнинск).

За медицинской помощью обратился мужчина, 45 лет, не предъявлявший жалоб, у которого выявлено повышение ПСА до 67 нг/мл. Данные ТРУЗИ: диффузные изменения ПЖ, капсула железы не прослеживается на многих участках, инвазия семенных пузырьков; данные остеосцинтиграфии: наличие метастатического процесса не подтверждено; КТ органов грудной клетки, живота и малого таза: метастазы в тазовые и забрюшинные лимфатические узлы; биопсия ПЖ: аденокарцинома с индексом Глисона 7 (3 + 4) в 8 из 12 биоптатов.

Диагноз: РПЖ стадии T3bN1M1a. Пациенту назначена терапия аналогами ЛГРГ (элигард 22,5 мг 1 раз в 3 мес). Нежелательные явления: импотенция, приливы. Спустя 6 мес уровень ПСА — 0,9 нг/мл. С согласия пациента применена интермиттирующая терапия (ГТ отменена, контроль ПСА каждые 4 нед). У пациента восстановилась потенция, исчезли приливы. Спустя 36 нед отмечен рост ПСА до 10,2 нг/мл. Вновь назначен элигард в течение 6 мес, ПСА снизился до 1,7 нг/мл. ГТ вновь отменена. Отмечены восстановление потенции, слабые приливы. Гормональное лечение возобновлено спустя 24 нед в связи с ростом ПСА до 15,7 нг/мл. Третий цикл терапии в течение 6 мес, снижение уровня ПСА до 4,5 нг/мл, ГТ отменена. Эрекции вялые, приливов нет. Через 24 нед отмечено повышение ПСА до 25 нг/мл. При комплексном обследовании признаков диссеминации опухолевого процесса не выявлено. Продолжена ГТ в непрерывном режиме.

Интермиттирующая ГТ подразумевает проведение индукционной ГТ агонистами ЛГРГ с последующей отменой терапии до момента повышения уровня ПСА >10–20 нг/мл с назначением подобных лечебных циклов до регистрации кастрационно-рефрактерной фазы заболевания. Интермиттирующий режим сравнивался с постоянной ГТ в ряде рандомизированных исследований, продемонстрировавших отсутствие различий общей и специфической выживаемости между группами при преимуществе прерывистого лечения в отношении частоты осложнений. Предположение об увеличении периода до развития резистентности к кастрации при использовании интермиттирующей андрогенной аблации, высказанное на основании экспериментов на животных, к сожалению, не подтвердилось. Одним

из экспериментальных методов увеличения периода без лечения во время интермиттирующей терапии является использование блокаторов 5- α -редуктазы во время перерывов в назначении агонистов ЛГРГ.

Однако надо принимать во внимание, что прерывистое лечение не может быть предложено всем больным распространенным РПЖ. В опубликованных данных исследований неадекватный ПСА-ответ на индукцию (ПСА > 4 нг/мл и/или снижение ПСА < 80–90 % от исходного) имел место у 18–31 % зарегистрированных пациентов, что не позволило включить их в программы рандомизации. К факторам неблагоприятного прогноза ПСА-ответа на ГТ относятся высокий уровень ПСА до лечения, индекс Глисона ≥ 7 , наличие более 6 метастазов. Даже при адекватном эффекте индукционной ГТ 22 % пациентов получает только 1 лечебный цикл, а 46 % — не более 2 лечебных циклов.

Таким образом, интермиттирующая ГТ больше не считается экспериментальным методом лечения и может быть рекомендована больным с адекватным ПСА-ответом на индукционный курс (< 4 нг/мл при распространенном РПЖ; < 0,5 нг/мл при рецидивах после хирургического лечения). С осторожностью следует применять данный подход у пациентов с потенциально низкой эффективностью лечения (ПСА > 100 нг/мл, значительная распространенность опухолевого процесса).

В заключение нужно отметить, что на сегодняшний день применение агонистов ЛГРГ остается «золотым стандартом» лечения распространенного РПЖ. Для сохранения качества жизни больных возможно использование различных модификаций ГТ.

В.А. Черняев