

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Томбаль Б., Кельн А.А. Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей. Онкоурология 2021;17(4):112–4. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114.

For citation: Alekseev B.Ya., Tombal' B., Kel'n A.A. Prostate cancer in disabled settings. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):112–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114.

Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей

В апреле 2021 г. был опубликован документ, в котором достигнут консенсус относительно того, что в условиях ограниченных ресурсов врачи готовы экономить на диагностике, но не на лечении. В настоящем обзоре представлены главные постулаты лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в условиях ограниченных и безграничных ресурсов, личное мнение и собственный опыт экспертов, принимавших участие в регистрационных протоколах SPA.

Рак предстательной железы (РПЖ) развивается у 15 % мужчин, однако у большинства из них летальный исход не будет связан с данным заболеванием. Большинство случаев РПЖ курабельные, но примерно у каждого 3-го пациента после терапии по поводу локализованного заболевания разовьется биохимический рецидив.

Профессор Берtrand Томбаль отмечает, что биохимический рецидив не всегда влияет на продолжительность жизни пациента, поэтому необходимо принимать меры для того, чтобы отсрочить период до установления метастатического заболевания.

F. Pereira и соавт. выделили 2 основных постулата [1]:

- В оптимальных условиях для диагностики должна использоваться позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСА), а в ситуациях с ограниченными ресурсами могут быть применены компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и таза (или магнитно-резонансная томография органов таза), остеосцинтиграфия (ОСГ) костей скелета и КТ грудной клетки или рентгенография грудной клетки.
- В случаях, когда уровень простатического специфического антигена (ПСА) удваивается менее чем за 10 мес, пациентам должны быть назначены антиандрогены 2-го поколения (энзалутамид, апалутамид или даролутамид) независимо от ожидаемой продолжительности жизни.

В отношении диагностики отечественные специалисты придерживаются аналогичного мнения. Так, профессор Борис Яковлевич Алексеев в ходе ежегодного конгресса Российского общества онкоурологов подчеркнул, что тактика лечения пациента с предпола-

емым метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (нмКРРПЖ) от применения ПЭТ/КТ с ПСА не изменится, однако она может поменяться, если при данном исследовании будет зарегистрировано метастатическое поражение мозга или иные казуистические находки, в большинстве же случаев будут обнаружены небольшие единичные очаги.

Рак предстательной железы в условиях ограниченных ресурсов

S.D. Lokeshwar и соавт. назвали нмКРРПЖ «рукотворным» диагнозом (man-made disease stage) [2]. В такой характеристике считается некий скепсис по отношению к значимости затронутой проблемы и вниманию, уделяемому медицинским сообществом данной когорте пациентов.

В течение последних 20 лет ученые исследуют различные молекулы, позволяющие замедлить переход от «рукотворной» стадии заболевания к неизлечимой — метастатическому кастрационно-резистентному РПЖ (мКРРПЖ).

До недавнего времени отсутствовали препараты и стандарты ведения пациентов с нмКРРПЖ. Так, Артем Александрович Кельн упомянул, что данным пациентам проводилась длительная терапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и регулярное обследование (КТ и ОСГ) и в случае подтверждения стадии метастатического РПЖ назначались таксаны.

На сегодняшний день в арсенале специалистов 3 новых антиандрогена, позволяющих отсрочить переход нмКРРПЖ в мКРРПЖ на 22–24 мес: апалутамид, даролутамид и энзалутамид (в алфавитном порядке).

А.А. Кельн отмечает, что стадия нмКРРПЖ может длиться до 30–40 мес и значимым маркером

агрессивности заболевания является время удвоения уровня ПСА; при времени удвоения ≤ 10 мес пациентам должно быть назначено лечение антиандрогенами нового поколения.

По данным Б.Я. Алексеева и соавт., в России при диагностировании нмКРРПЖ почти у 80 % пациентов была проведена смена лечения. При этом максимальная андрогенная блокада с включением антиандрогенов 1-го поколения была назначена 30,3 %, абиратерон — 15,7 % больных. Также зафиксированы случаи применения антиандрогенной монотерапии и химиотерапии доцетакселом [3]. Таким образом, в реальной клинической практике почти половина пациентов с нмКРРПЖ получают лечение, не соответствующее и даже противоречащее современным рекомендациям. В ряде случаев это обусловлено именно ограниченностью ресурсов.

В указанном выше документе был достигнут консенсус в отношении применения антиандрогенов 2-го поколения для пациентов со временем удвоения ПСА < 10 мес независимо от продолжительности жизни: более 90 % членов рабочей группы сочли необходимым начать терапию антиандрогенами 2-го поколения.

В условиях отсутствия антиандрогенов 2-го поколения ожидаемая продолжительность жизни пациента влияет на рекомендации врача:

- 53 % экспертов рекомендовали лицам с ожидаемой продолжительностью жизни больше 10–15 лет альтернативное лечение бикалутамидом или флутамидом, а 33 % считали возможным не назначать никакого лечения;
- почти 60 % врачей допускали отсутствие лечения, если ожидаемая продолжительность жизни была меньше 10–15 лет.

А.А. Кельн подчеркнул, что в оптимальных условиях ожидаемую продолжительность жизни пациента менее 10 лет не стоит считать фактором отказа от терапии. Эксперт привел пример одного из троих пациентов, включенных в исследование ARAMIS.

Пациент, 76 лет, с РПЖ группы высокого риска прогрессирования (инициальный уровень ПСА 117 нг/мл, аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), III стадия) получал терапию в монорежиме аналогами ЛГРГ и дистанционную лучевую терапию с модуляцией интенсивности (суммарная очаговая доза 72 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки, 50 Гр на тазовые лимфатические узлы), на фоне чего надир ПСА составил 3,12 нг/мл. Через год у пациента был отмечен рост уровня ПСА, в связи с чем возобновлена терапия аналогами ЛГРГ. На фоне кастрационного уровня тестостерона (0,53 ммоль/л) у пациента продолжился рост уровня ПСА, время удвоения составило 7,6 мес. По данным КТ и ОСТ признаков метастазирования не обнаружено.

Изначально пациент был рандомизирован в группу плацебо. На фоне проводимой терапии у пациента был отмечен рост уровня ПСА до 20,4 нг/мл, при этом признаков мКРРПЖ не выявлено.

После расслепления когорт пациенту было предложено принять участие в открытой фазе исследования. Больному назначены аналоги ЛГРГ в сочетании с даролутамидом (600 мг 2 раза в сутки). На сегодняшний день пациенту 81 год, он продолжает принимать аналоги ЛГРГ и даролутамид. Уровень ПСА в течение всего периода лечения даролутамидом составляет 0,2 нг/мл. Пациент не отмечает значимых симптомов РПЖ, имеет хорошее качество жизни.

Токсичное лечение

Назначать ли терапию пациенту, не имеющему симптомов заболевания? В ряде случаев лечение пациента с нмКРРПЖ приравнивается к так называемому лечению анализов, компрометирующему качество жизни.

Профессор Б. Томбаль отметил, что примерно 10–15 % пациентов с нмКРРПЖ прекращают лечение из-за непереносимой токсичности. Для этих пациентов важно предоставить такую опцию лечения, которая не будет снижать качество их жизни. Мужчина, у которого наблюдаются нежелательные явления на фоне лечения, с большой вероятностью откажется от терапии, поскольку отсутствуют детектируемое метастатическое заболевание и реальная опасность для жизни.

Эксперты высказывают единогласное мнение о необходимости учитывать вероятность межлекарственного взаимодействия, что является важным фактором развития нежелательных реакций. Применение ряда препаратов совместно с антиандрогенами 2-го поколения может способствовать подавлению системы цитохрома P450 или изменению всасывания и распределения в кровяном русле. Именно эти факторы изменяют системный уровень антиандрогенов. Повышенная концентрация антиандрогенов 2-го поколения в плазме крови при конкурентном ингибировании системы цитохрома другими препаратами приводит к возникновению нежелательных побочных явлений.

Профессор Б.Я. Алексеев отмечает, что «классический» портрет пациента с нмКРРПЖ — это мужчина старше 65 лет, ежедневно и часто длительно принимающий до 5 препаратов. Большинство этих пациентов имеют интеркуррентные заболевания сердечно-сосудистой (гипертония, аритмия, дислипидемия), костной (артриты/артрозы и артралгии), мочевыделительной (доброкачественная гиперплазия предстательной железы), эндокринной (сахарный диабет, метаболический синдром) систем.

Многие пациенты принимают кардиоселективные β 1-адреноблокаторы, неселективные β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сердечные

гликозиды, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антиагреганты, статины, пероральные антикоагулянты, фибраты, снотворные средства, антипсихотики, антибиотики и противосудорожные препараты.

При совместном применении антиандрогенов 2-го поколения с этими препаратами может происходить:

- ингибирование или индуцирование клинических субстратов, что приведет к изменению системного воздействия препарата, влияющего на эффективность или безопасность;
- изменение концентрации во время абсорбции, распределения (зависит от транспортных белков), метаболизма в печени (системы цитохрома P450, N-ацетила и глюкуронозилтрансферазы) и экскреции.

Профессор Б. Томбаль подчеркивает, что важно учитывать профиль каждого из существующих препаратов, среди которых к наименьшему взаимодействию с другими лекарственными средствами имеет даролутамид. Он также в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, что было показано в доклинических исследованиях с участием здоровых добровольцев и впоследствии отразилось на реальном профиле токсичности.

О том, что теоретически наименьшая токсичность даролутамида подтверждена на практике, также упомянул **профессор Б.Я. Алексеев**, который имеет опыт ведения пациентов с нмКРПЖ с использованием всех существующих препаратов как в рамках клинических исследований, так и в рутинной практике. Он отметил, что если в протоколах PROSPER и SPARTAN более или менее можно было понять, получает пациент плацебо или активное вещество, то в протоколе ARAMIS ни врачи, ни пациенты не могли предположить, в какую группу включен больной.

Профессор Б. Томбаль отметил, что, по данным протоколов SPARTAN, PROSPER и ARAMIS, частота нежелательных явлений только для даролутамида

оказалась сопоставимой с группой плацебо. Однако методология фиксирования и репортирования нежелательных явлений различные, поэтому стоит ориентироваться на частоту отмены терапии — объективный показатель токсичности лечения. При применении энзалутамида или апалутамида частота отмены составляет 17 и 15 % соответственно, при использовании даролутамида терапия отменяется в 2 раза реже.

Эксперты подчеркивают, что к отмене терапии чаще всего приводят слабость, падения. Кроме этого, новой нежелательной реакцией, с которой ранее не сталкивались специалисты, является сыпь. Примерно у четверти пациентов, получавших апалутамид, появляется сыпь. **Профессор Б. Томбаль** отметил, что в его практике был пациент со столь массивной сыпью, что в целях дифференциальной диагностики даже пришлось выполнить биопсию. Сыпь доставляет значительный дискомфорт, поэтому на нее следует обращать особое внимание и принимать соответствующие меры как для повышения комплаентности терапии, так и для улучшения качества жизни пациента.

По данным исследования PROSPER, при применении энзалутамида в первые 30 нед ухудшается качество жизни, которое впоследствии восстанавливается. В исследовании ARAMIS качество жизни не менялось на всех этапах лечения. Это стоит учитывать, в том числе для планирования лечения и прогнозирования его индивидуальных особенностей.

Эксперты единогласно отмечают, что не стоит отказываться от лекарственной терапии нмКРПЖ независимо от ожидаемой продолжительности жизни и внешних факторов. Это один из способов реального снижения смертности от злокачественных новообразований, а не манипулирование статистикой. Несмотря на то что нмКРПЖ остается неизлечимой патологией, у многих пациентов летальный исход не будет связан с данным заболеванием.

Б.Я. Алексеев, Б. Томбаль, А.А. Кельн

Издательский дом «АБВ-пресс»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pereira F., Silva A., Dettino A. et al. Consensus on the treatment and follow-up for the nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a report from the first prostate cancer consensus conference for developing countries. JCO Glob Oncol 2021;7:545–9. DOI: 10.1200/GO.20.00507.
2. Lokeshwar S.D., Klaassen Z., Saad F. Treatment and trials in non-metastatic

- castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Urol 2021;18(7):433–42. DOI: 10.1038/s41585-021-00470-4.
3. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А. и др. Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России.

Онкоурология 2020;16(3):90–101. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Gafanov R.A. et al. An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):90–101. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-90-101.