

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПОДХОДЫ В МУЛЬТИМОДАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

¹ ГБУЗ «ГКБ 57»,
² Институт хирургии
им. А.В. Вишневского

С.В. Мишугин¹, А.А. Грицкевич², А.А. Дробязко¹, И.Г. Русаков¹

*Для своевременной
диагностики и
адекватного лечения всех
клинических
форм РПЖ на различных
этапах только
мультидисциплинарный
подход может обеспечить
максимальную
продолжительность и
достойное качество
жизни больных РПЖ.*

Рост, пролиферация и развитие клеток предстательной железы в значительной мере зависят от андрогенов. Тестостерон не является опухолевым, но играет существенную роль в регулировании механизма роста и развития опухолевых клеток. В клетках предстательной железы тестостерон под воздействием фермента 5-б-редуктазы метаболизируется в 5-б-дигидротестостерон (ДГТ), который по химическим свойствам в 10 раз сильнее его предшественника тестостерона. Циркулирующий в крови тестостерон конвертируется под воздействием ароматаз в эстрогены, которые совместно с циркулирующими андрогенами способствуют обратной регуляции секреции GnRH гипоталамусом и секреции ЛГ гипофизом. Отсутствие андрогенного стимула клеток железы приводит к их апоптозу [1-3]. Любую терапию, приводящую к андрогенной депривации, называют антиандрогенной терапией (ААТ).

Многочисленные побочные эффекты длительной ГТ являются общеизвестными на протяжении многих лет. Некоторые из них существенно снижают качество жизни, особенно у молодых мужчин, тогда как другие связаны с осложнением серьезных возрастных заболеваний.

Спектр побочных эффектов гормонотерапии широк и включает такие нежелательные явления, как эректильная дисфункция, снижение либидо, слабость, увеличение массы тела, депрессия, остеопения и повышение риска переломов, анемия, мышечная атрофия, гинекомастия, приливы, снижение когнитивных функций, гастроинтестинальные осложнения, метаболические нарушения и нарушение психоэмоционального статуса. Это заставляет привлекать к решению проблем врачей соматических специальностей. Частота тех или иных явлений токсичности значительно колеблется и зависит от вида применяемой гормонотерапии [4, 5].

Часто длительная ГТ показана пациентам достаточно молодого возраста, когда они физически активны и ведут половую жизнь. Эректильная дисфункция и снижение либидо отмечаются в 50-100% случаев проведения гормонотерапии и обусловлены кастрационным или резко сниженным уровнем тестостерона при использовании кастрации, эстрогенов, а также стероидных антиандрогенов. Для коррекции данных нарушений требуется сопровождение больного опытным урологом, андрологом. Для снижения степени эректильной дисфункции у хорошо информированных больных с местно-распространенной формой рака возможны замена кастрационной терапии на монотерапию бикалутамидом (150 мг), курсовые назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5, а также интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов. В качестве симптоматического лечения применяются вакуумные эректоры. При безуспешности консервативных мероприятий по настоянию больного возможно проведение оперативного пособия в объеме эндофаллопротезирования.

Андрогенная депривация приводит к нарушениям в регуляции не только половых стероидов, так как затрагивает и другие оси гормональной секреции, в связи с чем при ведении такого пациента требуется участие эндокринолога. Решение о возможности применения эстрогенов и гестагенов для коррекции побочных эффектов андрогенной депривации, наблюдение за весом и объемом талии пациента в связи с увеличением риска развития ожирения, углеводным обменом в связи с увеличением риска развития сахарного диабета, костной плотностью в связи с уве-

личением риска развития остеопороза и профилактика других осложнений терапии должны проводиться при непосредственном участии эндокринолога [6, 7].

Приливы встречаются у 55-80% пациентов, подвергнутых андрогенной депривации, и обусловлены гипоталамическими нарушениями, вызванными снижением тестостерона, приводящими к повышению высвобождения катехоламинов и нарушению терморегуляции. Как правило, данный побочный эффект развивается через 3 месяца после начала гормонотерапии и сохраняется на протяжении всего периода ее проведения. С целью купирования приливов эндокринологи применяют модуляторы эстрогеновых рецепторов, эстрогены (диэтилстилбэстрол 0,5–1 мг/сут), фитоэстрогены, выделенные из сои, прогестины (мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), а также антидепрессанты (венлафаксин). Применение антидепрессантов также может иметь положительные результаты. Так, венлафаксин (неспецифический селективный ингибитор обратного поглощения норадреналина и серотонина) показал свою эффективность у больных раком молочной железы, в то время как селективный ингибитор обратного поглощения серотонина является более эффективным у мужчин с РПЖ. В недавнем рандомизированном исследовании ($n = 919$) сравнивалась эффективность 3 препаратов: венлафаксина (75 мг/сут), медроксипрогестерона (20 мг/сут) и ЦПА (100 мг/сут). После 6-месячного курса ЛПРГ выраженные приливы наблюдались только у 311 пациентов, которых затем рандомизировали на 3 группы. Венлафаксин был значительно менее эффективным по сравнению с гормональными препаратами, которые показали равную эффективность. Также проводились испытания других препаратов и методов, таких как клонидин и вералиприд, и даже акупунктура. С учетом проявления эффекта плацебо у 30% пациентов немногие препараты подтвердили свою эффективность при лечении приливов у пациентов с РПЖ. Однако оба вида препаратов связаны с риском сердечно-сосудистых осложнений [8].

Гинекомастия регистрируется у 5-65% пациентов, подвергнутых андрогенной абляции, и обусловлена увеличением соотношения эстрогены/тестостерон. Ее развитие чаще всего встречается при проведении терапии эстрогенами и нестероидными антиандрогенами. Для решения этой проблемы привлекаются лучевые терапевты, маммологи, хирурги. В качестве меры профилактики данного осложнения в некоторых клиниках используется профилактическое облучение грудных желез, которое обычно хорошо переносится больными. Назначение тамоксифена позволяет предотвратить гинекомастию в 2/3 наблюдений. В тяжелых случаях при безуспешности консервативных мероприятий возможно выполнение мастэктомии [9, 10].

Длительное применение гормонотерапии приводит к развитию остеопении и остеопороза. В течение первых 2 лет после начала кастрационной терапии минеральная плотность костей снижается на 6-10%, далее – на 1-2% в год. Остеопения регистрируется у 46%, остеопороз – у 20% больных раком простаты, подвергнутых андрогенной абляции. Частота переломов, обусловленных остеопорозом, в течение 9 лет терапии достигает 50%. Через 12 месяцев после начала лечения бессимптомные переломы позвоночника регистрируются у 50% больных. С целью профилактики данного осложнения возможно применение интермиттирующего режима лечения, назначение препаратов кальция (1500 мг/сут), витамина D (600 ЕД/сут), а также бисфосфонатов.

Согласно опубликованным в 2012 году результатам рандомизированного многоцентрового исследования III фазы назначение деносумаба в дозе 120 мг каждые 4 недели больным КРРПЖ без метастазов в кости имеет значительное увеличение продолжительности жизни в группе деносумаба с медианой 4,2 мес по сравнению с плацебо (29,5 мес против 25,2 мес соответственно, ОР 0,85; 95 % ДИ 0,73-0,98; $p = 0,028$).

Также деносумаб значительно отсрочил время появления первого метастаза: 33,2 мес (95% ДИ 29,5-38,0) против 29,5 мес (95% ДИ 22,4-33,1); ОР 0,84 (95% ДИ 0,71-0,98; $p = 0,032$). ОВ в группах не различалась: 43,9 мес в группе деносумаба против 44,8 мес в группе плацебо.

Гормональная терапия приводит к нарушениям липидного обмена (снижение уровня липопротеинов высокой плотности и триглицеридов) и снижению чувствительности к инсулину, что в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией представляет собой так называемый метаболический синдром, часто наблюдаемый при длительной андрогенной абляции. Неотвратимым является увеличение массы тела больного. Тем не менее, пациент должен регулярно посещать практическую школу по снижению веса, проводимую эндокринологами [11].

В ряде случаев при гастроинтестинальной токсичности необходимо участие гастроэнтеролога. В 1-3% наблюдений регистрируется клинически значимая гепатотоксичность, обусловленная цитотоксическим действием стероидных (ципротерон ацетат) или нестероидных (флутамид) антиандрогенов на гепатоциты. Основными методами, направленными на профилактику данного осложнения, являются выявление болезней печени и мониторинг концентрации печеночных ферментов. Повышение уровня печеночных трансаминаз заставляет онколога нередко прерывать антиандрогенную терапию и назначать длительный курс терапии гепатопротекторами. На фоне уже имеющегося хронического гепатита и гормонотерапии усугубляется течение варикозной болезни пищевода, которая может осложняться кровотечением и риском смерти больного.

При антиандрогенной терапии часто возникают хроническая диарея, метеоризм, требующие также консультативной помощи гастроэнтеролога [12].

Андрогенная блокада часто провоцирует развитие сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда, по данным одного исследования, и увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний на 20% через год после начала терапии – по данным другого исследования. Недавний ана-

лиз исследования RTOG 92-02 подтвердил, что ГТ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ОНМК, ТЭЛА, разрыв аневризмы аорты, кровотечение из вен пищевода) независимо от длительности лечения. Тем не менее, данное утверждение в последующем подвергалось сомнению, поскольку результаты исследований RTOG 8610, EORTC 3089 и EORTC 22863 не показали увеличения показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, все эти больные нуждаются в постоянном наблюдении со стороны специалиста кардиолога. По некоторым данным, курс ГТ на протяжении 6 мес и менее связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений; в настоящее время не доказано, что ГТ повышает риск смерти от этих осложнений [13].

Не подлежат сомнению профилактические мероприятия по кардиотропной терапии, заключающиеся в профилактике прогрессирования ишемической болезни сердца, тромбоэмболических и кардиоваскулярных осложнений.

У пациентов с РПЖ установлена высокая степень взаимосвязи между выраженностью психических расстройств, личностно-психологическими особенностями пациентов, показателями качества жизни, возрастом, социальным статусом, сопутствующими заболеваниями. Больные РПЖ отличаются значительной частотой психических расстройств пограничного уровня. Тревожные психические расстройства преобладают над депрессивными. На фоне онкологического заболевания происходит формирование тревожной личности. Пациенты с РПЖ нуждаются в консультативной и в ряде случаев лечебной помощи психиатров.

Таким образом, для профилактики и лечения осложнений, возникающих в процессе ГТ РПЖ, возникает необходимость привлечения специалистов неонкологического профиля: андрологов, эндокринологов, специалистов по снижению веса, кардиологов, травматологов-ортопедов, хирургов, психиатров, что и определяет сложную терапевтическую сопроводительную модель лечения больных РПЖ.

К сожалению через 18-24 мес положительный эффект ГДТ прекращается, что связывают с мутациями андрогенных рецепторов (АР), которые происходят под воздействием отбора со стороны антиандрогенов. До недавнего времени возникновение кастрационной резистентности (КР) разделяли на связанную с антиандрогенными рецепторами и нарушениями регуляции онкогенов, причем оба эти механизма рассматривались вне зависимости один от другого, что предполагало последовательность лекарственного лечения как переход от ГДТ к цитотоксической терапии (ЦТ) [14].

Открытие возможности слияния гена TMPRSS2, который регулируется андрогенами из семейства онкогенов EGR-ETS, позволяет предположить возможность регуляции онкогенов с помощью механизмов регуляции андрогенов. В процессе слияния генов элемент андроген-регулируемого гена, который реагирует на андрогены,

ассоциируется с генами, которые обычно не регулируются андрогенами, и эти гены становятся андрогеннезависимыми. Эти экспериментальные исследования позволили предположить целесообразность лечения с одномоментным назначением гормональных и цитотоксических агентов.

В исследовании GETUG 12 изучали влияние неoadъювантной (перед лучевой терапией) химиотерапии доцетакселом (3 курса) на фоне глубокой АДТ – алЛПРГ + эстрамустин против монотерапии алЛПРГ.

В группе комбинированной терапии отмечены осложнения с нейтропенической лихорадкой и развитием вторичной лейкопении. При медиане наблюдения 4,6 года показатели 4-летней выживаемости существенно не отличались [15, 16].

Более счастливая судьба оказалась у другой идеи сочетания ГДТ и ЦТ исследования CHARTED, в котором одна группа больных с метастатическим РПЖ уже на первом этапе лечения на фоне АДТ получала 6 курсов доцетаксела, а вторая группа больных только традиционную АДТ. Общая выживаемость, которая являлась основным критерием оценки эффективности лечения, была значительно дольше у больных, получавших комбинированную терапию. Следует отметить, что эта разница была особенно значительной в подгруппах пациентов с высокой степенью распространённости метастатического процесса – 49,2 мес в 1-й группе и 32,2 мес во второй.

Таким образом при определении тактики лечения пациентов с метастатическим РМЖ консилиум с участием химиотерапевта является безусловно необходимым.

Одним из перспективных направлений в лечении КРРПЖ является назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид) и дексаметазоном. Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе простаты. Рецепторы соматостатина и его аналогов являются потенциальными мишенями при лечении рака предстательной железы. Аналоги соматостатина, такие как октреотид, ингибируют рост рака простаты в эксперименте, оказывая непрямой антигормональный (за счет обратной связи) и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием соматостатиновых рецепторов (SSTR) 2-5 типов.

Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, возможно, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину, и непрямом, имеющем значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину. Октреотид, в отличие от соматостатина, подавляет секрецию гормона роста в значительно большей степени, чем секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи. Применение

октреотида-депо сопровождается меньшей частотой побочных эффектов, чем октреотида короткого действия. Причина – стабильная концентрация препарата в сыворотке крови.

Резюмируя, можно отметить, что при КРРПРЖ андрогенная депривация вместе с аналогами соматостатина и дексаметазоном имеет приемлемый профиль переносимости и позволяет достичь объективного и паллиативного эффекта более чем в 50% случаев. Таким образом, применение аналогов соматостатина, его пролонгированных форм целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения онкологических больных, однако возможные изменения углеводного обмена становятся более вероятными, чем при АДТ в монотерапии, и привлечение терапевта и эндокринолога в качестве консультантов становится необходимым [17, 18].

В случае возникновения рефрактерности к аналогам соматостатина следует рассматривать вопрос о назначении цитотоксической терапии. Начало нынешнего столетия было ознаменовано внедрением таксанов в практику лечения крРПЖ. Эффект препаратов этой группы состоит в полимеризации тубулина в стабильные микротрубочки, что ведёт к нарушению нормального процесса митоза. Несмотря на то, что первый препарат этой группы – паклитаксел – показал активность против клеток РПЖ, апоптотическую и антипролиферативную активность, обнадёживающие результаты принесли исследования с доцетакселом. Проведенные исследования 1-й, 2-й и 3-й фазы показали оптимальную дозу 75 мг/м² каждые 3 недели. Двумя исследованиями 3-й фазы было показано, что применение более низких доз препарата еженедельно снижает токсичность терапии, но приводит к выраженной потере эффективности, а добавление к препарату гормонцитостатика эстрамустина при очень небольшом дополнительном эффекте значительно усиливало токсичность, и оба эти варианта в настоящее время не рекомендуются большинством исследователей. Применение доцетаксела снижает концентрацию ПСА более чем на 50% у половины пациентов. Из побочных явлений следует отметить нейтропению, алопецию, желудочно-кишечную токсичность и реакции гиперчувствительности. Дерматотоксичность, включающая повышенную сухость кожи и изменения ногтей, синдром кумулятивной задержки жидкости (периферические отёки, плевральный выпот,

асцит) – токсические эффекты доцетаксела. Для снижения вероятности задержки жидкости рекомендуется проведение 3-дневного курса премедикации глюкокортикоидами (дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки), начиная за день до введения цитостатика [19, 20].

Недавно были получены положительные результаты проспективного рандомизированного исследования 3-й фазы, проводимого для сравнения терапевтического эффекта нового производного таксана кабазитаксела в совокупности с преднизолоном и митоксантроном в той же комбинации. В исследование были включены 755 больных крРПЖ, у которых отмечена прогрессия после или во время лечения с применением доцетаксела. Больные прошли максимум по 10 циклов терапии кабазитакселом (25 мг/м²) и митоксантроном (12 мг/м²). В обеих группах пациенты, помимо основного препарата, принимали 10 мг преднизолона ежедневно на протяжении всего срока терапии. У больных, получавших кабазитаксел (джевтана), наблюдали значительное улучшение показателя общей выживаемости – 15,1 мес против 12,7 в группе митоксантрона. У этих больных отмечено значительное увеличение времени до прогрессирования процесса, а также объективное улучшение показателей эффективности терапии в соответствии с критериями RECIST уровня ПСА. Связанные с лечением побочные эффекты намного чаще проявлялись в группе кабазитаксела – гематологическая токсичность (68,2% против 47,3%) и негематологическая (57,4% против 39,8%). Последующими работами была показана возможность значительного снижения частоты и тяжести гематологической токсичности путём профилактического назначения гранулоцитарных факторов.

В соответствии с положительными результатами (уровень достоверности 1) кабазитаксел следует применять при лечении крРПЖ после терапии на основе доцетаксела [21].

Таким образом, для своевременной диагностики и адекватного лечения всех клинических форм РПЖ на различных этапах должны участвовать урологи, лучевые диагносты, морфологи, онкоурологи, лучевые терапевты и медицинские физики, химиотерапевты и врачи-специалисты по лечению возникающих осложнений у большей части больных (терапевты общего профиля, кардиологи, эндокринологи, андрологи, психологи и др.).

Только мультидисциплинарный подход может обеспечить максимальную продолжительность и достойное качество жизни больных РПЖ.

Литература

1. Sartor O. Androgen deprivation – continuous, intermittent, or none at all? // N.Engl. J. Med. 2012; 367 (10): 945 – 946.
2. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, et al. Gonadotropin – releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle – stimulating hormones // Science. – 1971. – Vol.173(4001). –P.1036-1038.
3. Tolis G, Ackman D, Stellos A, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1982. – Vol.79(5). – P.1658-1662.
4. van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? // Urology. – 2008. – Vol.71(6). – P.1001-1006.
5. Shore ND, Abrahamsson PA, Anderson J, Crawford ED, Lange P. New considerations for ADT in advanced prostate cancer and the emerging role of GnRH antagonists // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2013. – Vol.3(3). – P.127-140.

6. Sharma O.P., Wenbauer G.F., Bebre H.M., Neischlag E. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist-induced initial rise of bioactive LH and testosterone can be blunted in a dose-dependent manner by GnRH antagonist in the non-human primate // *Urol. Res.* – 1992. – Vol.20(5). – P.317-321.
7. Rick F.G., Szalontay L., Shally A.V. et al. Combining growth hormone-releasing hormone antagonist with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist greatly augments benign prostatic hyperplasia shrinkage // *J. Urol.* – 2012. – Vol.187(4). – P.1498-1504.
8. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics // *Europ. Urol.* – 2010. – Vol.57(5). – P.836-842.
9. Smith M.R., Klotz L., van der Meulen E., Colli E., Tanko L.B. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix // *J. Urol.* – 2011. – Vol.186(5). – P.1835-1842.
10. Iversen P., Carup C., van der Meulen E., Tanko L.B., Hubtaniemi I. Hot flushes in prostatic cancer patients during androgen-deprivation therapy with monthly dose of degarelix or leuprolide // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2011. – Vol.14(2). – P.184-90.
11. Axcrona K., Aaltomaa S., da Silva C.M. et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide // *Brit. J. Urol. Int.* – 2012. – Vol.110(11). – P.1721-1728.
12. Eriksson P., Hansson P.O., Eriksson H., Dellborg M. Bundle branch block in a general male population: the study of men born 1913 // *Circulation.* – 1998. – Vol.98(22). – P.2494-2500.
13. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24(24). – P.3984-3990.
14. Smith M.R., Klotz L., Persson B.E., Olesen T.K., Wilde A.A. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer // *J. Urol.* – 2010. – Vol.184(6). – P.2313-2319.
15. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы: роль эстрациита // *Современная онкология.* – 2004. – Vol.6(3). – P.116-121.
16. Backendorf V., Guerif S., Le Prise E. et al. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol.60(4). – P.1056-1065.
17. Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы // *Онкоурология.* – 2013. – Vol.1. – P.34-43.
18. Be Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. Prednison plus cabazitaxel or mitoxantron for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment // *Lancet.* – 2010. – Vol.376(9747). – P.1147-1154.
19. Oudart S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Future Oncol.* – 2011. – Vol.7(4). – P.497-506.
20. Paller C., Antonarakis E. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2011. – Vol.5. – P.117-124.
21. Babl A., Oudard S., Tombal B., Ozguroglu M., Hansen S., Kocak I. 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. – Vol.24(9). – P.2402-2408.