

Д.Ю. Пушкарь, А.Д. Каприн, А.В. Важенин,  
Б.Я. Алексеев, А.В. Говоров, А.О. Васильев

# ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методические рекомендации № 26



*100 лет*

Москва 2020

**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

УДК 616.62-071

ББК 56.9

**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, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

**Составители:** академик РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич, академик РАН, профессор Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор Важенин Андрей Владимирович, 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 Минздрава России; Зингеренко М.Б., доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ».

Методические рекомендации подготовлены на основании существующих клинических рекомендаций Российского общества урологов, Ассоциации онкологов России, Европейской ассоциации урологов 2019 и 2020 гг. и представляют собой компиляцию основных положений по лечению метастатического и кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. Данные методические рекомендации адресованы врачам-урологам, онкологам, терапевтам, специалистам амбулаторных и стационарных медицинских организаций, врачам общей практики, научным сотрудникам научно-практических (исследовательских) организаций, специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, участвующих в оказании медицинской помощи урологическим и онкологическим пациентам, а также 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 данные, представленные в методических рекомендациях.

© Коллектив составителей, 2020

© ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2020

# ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методические рекомендации № 26

Москва 2020

# Содержание

|  |    |
|--|----|
| Список сокращений .....  | 6  |
| Введение .....   | 7  |
| Метастатический рак предстательной железы .....  | 9  |
| Прогностические факторы .....  | 9  |
| Гормональная терапия 1-й линии .....   | 10 |
| Комбинированная терапия .....  | 12 |
| Отсроченное лечение при метастатическом<br>раке предстательной железы стадии M1 .....  | 17 |
| Терапия, направленная на предстательную железу (местное лечение),<br>у пациентов с впервые выявленными метастазами .....   | 18 |
| Терапия, направленная на метастазы .....   | 18 |
| Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы .....  | 20 |
| Неметастатический кастрационно-рефрактерный<br>рак предстательной железы .....   | 21 |
| Метастатический кастрационно-рефрактерный<br>рак предстательной железы .....   | 22 |
| Стандартная гормональная терапия при кастрационно-<br>рефрактерном раке предстательной железы .....  | 22 |
| Терапия 1-й линии при метастатическом кастрационно-<br>рефрактерном раке предстательной железы .....   | 22 |
| Терапия 2-й линии при метастатическом кастрационно-<br>рефрактерном раке предстательной железы .....   | 26 |
| Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-<br>рефрактерным раком предстательной железы, которые<br>получали доцетаксел и 1 линию гормональной терапии ..... | 30 |
| Мониторинг терапии .....   | 31 |
| Когда необходимо менять терапию .....  | 32 |

|   |    |
|---|----|
| Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы ..... | 32 |
| Профилактика скелетных осложнений .....   | 33 |
| Приложение .....  | 35 |
| Рекомендуемая литература .....  | 38 |

# Список сокращений

АДТ – андрогендепривационная терапия

АР – андрогеновые рецепторы

ВВП – выживаемость без прогрессирования

ГТ – гормональная терапия

ДИ – доверительный интервал

ИГТ – интермиттирующая гормональная терапия

КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

КТ – компьютерная томография

ЛПРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон

ЛТ – лучевая терапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ПСА – простатспецифический антиген

ПСМА – простатспецифический мембранный антиген

РПЖ – рак предстательной железы

ХТ – химиотерапия

# Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин и занимает 5-е 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 пришлось чуть менее 3 %, что соответствует 38 245 больным с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ. В структуре общей онкологической заболеваемости мужского населения РФ РПЖ также находится на 2-м 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, свободный ПСА, связанный ПСА, а также целый ряд индексов: отношение свободного ПСА к общему (доля свободного ПСА в процентах), плотность ПСА (ПСAD), скорость прироста ПСА (PSAV) 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, PCA3 и индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, PHI). Несмотря на это, вопросы гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и позднего выявления агрессивных форм по-прежнему остаются важной проблемой онкоурологии. К концу 2019 г. было разработано большое количество более точных маркеров, таких как тесты 4K, 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 для оценки вероятности прогрессирования РПЖ.

Наличие РПЖ обычно подозревают на основании результатов пальцевого ректального исследования и/или определения уровня ПСА. Окончательный диагноз всегда ставится при обнаружении аденокарциномы в биопсийном материале или при патогистологическом исследовании после трансуретральной резекции предстательной железы либо аденоэктомии. Для первичной диагностики необходимо выполнить систематическую тонкоигольную трансректальную биопсию из 10–12 точек под ультразвуковым наведением.

Широкое внедрение скрининговых программ позволило активнее выявлять пациентов с локализованной стадией РПЖ ( $T_{1-2}$ ), однако по-прежнему остается высокой доля пациентов с диагностированным РПЖ III–IV клинической стадии – 40,4 % по данным 2018 г.

Из общего числа больных РПЖ хирургический метод лечения может быть предложен более чем в 70 % случаев, в то время как оставшимся пациентам требуется проведение системной или комбинированной терапии. Выявление локализованных форм заболевания предусматривает проведение радикального местного лечения. Некоторым пациентам могут быть предложены альтернативные (в том числе минимально инвазивные) методы терапии. После радикального лечения более чем 35 % пациентов может потребоваться продолжение терапии по поводу рецидива основного заболевания или появления отдаленных метастазов. Рассмотренные в данных рекомендациях методы лечения распространенных форм РПЖ основаны на действующих клинических рекомендациях Российского общества урологов, Ассоциации онкологов России, а также Европейской ассоциации урологов. Последовательность в принятии клинических решений направлена на снижение смертности от злокачественных новообразований органов мочевыделительной системы среди населения РФ.

# Метастатический рак предстательной железы

## Прогностические факторы

Медиана выживаемости пациентов с выявленными метастазами составляет не менее 42 мес, хотя популяция со стадией M1 очень неоднородна. Предложен ряд прогностических факторов, включая число и локализацию метастазов в кости, висцеральные метастазы, группу ISUP, общее состояние, 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 был предложен термин «объем опухоли». В анализе подгрупп показана его прогностическая ценность в оценке преимущества комбинации гормональной терапии (ГТ) и химиотерапии (ХТ) доцетакселом (табл. 1).

Согласно результатам крупного исследования SWOG 9346, по уровню ПСА через 7 мес ГТ пациентов можно разделить на 3 прогностические группы (табл. 2). В исследовании CHAARTED подтверждено, что уровень ПСА  $\leq 0,2$  нг/мл через 7 мес является прогностическим фактором у получающих ГТ по поводу метастатического РПЖ пациентов вне зависимости от применения доцетаксела.

**Таблица 1.** Критерии большого и небольшого объема метастазов и риска в исследованиях CHAARTED и LATITUDE

| Исследование                | Большой   | Небольшой |
|-----------------------------|---|-----------|
| CHAARTED (объем метастазов) | 4 и более метастазов в кости, включая 1 и более за пределами позвоночника, или висцеральные метастазы               | Остальные |
| LATITUDE (риск)             | 2 и более факторов высокого риска<br>3 и более метастазов в кости<br>Висцеральные метастазы<br>Группа ISUP $\geq 4$ | Остальные |

**Таблица 2.** Прогностические факторы по результатам исследования SWOG 9346

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

## Гормональная терапия 1-й линии

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 лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), кроме пациентов с угрозой развития компрессии спинного мозга, для которых в качестве терапии 1-й линии предпочтительна двусторонняя орхидэктомия или антагонисты ЛГРГ.

**Монотерапия нестероидными антиандрогенами.** На основании Кохрановского систематического обзора, в котором сравнивали монотерапию нестероидными антиандрогенами I поколения (флутамид, нилутамид, бикалутамид) и кастрацию (медикаментозную или хирургическую), нестероидные антиандрогены уступают в отношении общей выживаемости (ОВ), клинического прогрессирования, неэффективности лечения и отказа от лечения из-за развития нежелательных явлений.

**Интермиттирующая и непрерывная ГТ.** Клиническую эффективность интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ) оценивали в 3 независимых обзорах и 2 метаанализах, охватывавших результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований, в 3 из которых включались только пациенты с РПЖ стадии М1. В 5 других исследований вошли различные группы пациентов, преимущественно с местно-распространенным 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 для ИГТ при наличии хорошего биохимического ответа. В исследовании не меньшей эффективности не получено убедительных результатов (отношение рисков (ОР) 1,1; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,23) с верхним порогом >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 ОВ с ОР 1,02 (95 % ДИ 0,94–1,11). На основании этих обзоров и метаанализов можно прийти к выводу об отсутствии различий в ОВ 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 ИГТ. Ни в одном из исследований пациентов с РПЖ стадии М1 не показано преимущества в выживаемости, но имеется тенденция в пользу непрерывной ГТ в отношении ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВВП). 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 приливы.

К другим возможным преимуществам длительной ИГТ, по результатам нерандомизированных исследований, относится сохранение минеральной плотности костной ткани 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, психических, 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 М1 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 эмпирически. 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 мес, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно;
- лечение следует приостанавливать, только если пациент полностью удовлетворяет всем следующим критериям: 1) пациент хорошо информирован и имеет высокую комплаентность; 2) отсутствует клиническое прогрессирование; 3) получен биохимический ответ, определяемый по уровню ПСА <4 нг/мл при метастатическом РПЖ;

- после прекращения лечения необходимо тщательно наблюдать за пациентом каждые 3–6 мес (чем выше стадия заболевания, тем чаще необходимо обследовать пациента);
- 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 мес;
- последующие циклы лечения следует проводить по той же схеме до появления первых признаков кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КРРПЖ);
- по-прежнему неизвестно, какие пациенты лучше всего подходят для ИГТ, однако наиболее важным фактором прогноза считается уровень снижения ПСА после 1-го цикла ГТ.

**Ранняя и отсроченная ГТ.** 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, 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 увеличения ОВ, хотя ранняя ГТ достоверно снижала прогрессирование РПЖ и частоту осложнений опухолевого процесса.

## 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 иные результаты, и при систематическом обзоре обнаружено, что максимальная андрогенная блокада с антиандрогенами дает небольшое преимущество в выживаемости (<5 %) по сравнению с монотерапией (хирургической кастрацией или терапией 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. Комбинация с абиратерона ацетатом.** В 2 крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучалось добавление абиратерона ацетата (1000 мг/сут) и преднизона (5 мг/сут) к ГТ у пациентов с гормоночувствительным метастатическим РПЖ. Основным оцениваемым критерием обоих исследований было увеличение ОВ. В обоих исследованиях показано статистически значимое преимущество в ОВ, но ОР в исследовании LATITUDE составило 0,62 (95 % ДИ 0,51–0,76) только у пациентов с высоким риском метастазирования. ОР в исследовании STAMPEDE было сопоставимым – 0,63 (95 % ДИ 0,52–0,76), но для всей выборки (для пациентов с метастазами и без метастазов), а в подгруппе больных с метастазами составило 0,61. Хотя критерии включения в 2 исследованиях различались, в обоих показано увеличение ОВ. Кроме того, комбинированная терапия превосходила ГТ по всем дополнительным показателям, включая ВВП, время до появления рентгенологических признаков прогрессирования, время до появления боли или время до ХТ. Основные результаты исследований представлены в табл. 3. Между группами не выявлено различий в летальных исходах, связанных с лечением (ОР 1,37; 95 % ДИ 0,82–2,29). Тем не менее в исследовании STAMPEDE в 2 раза больше пациентов в группе комбинированной терапии отказались от лечения вследствие развития нежелательных явлений по сравнению с исследованием LATITUDE (20 % против 12 %). На основании этих результатов абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном может рассматриваться в качестве стандарта лечения пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, при отсутствии противопоказаний к этому препарату. Следует отметить, что в РФ у абиратерона ацетата не зарегистрировано показание к применению у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ.

**Таблица 3.** Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

| Показатель  | STAMPEDE |                                     | LATITUDE     |                                     |
|---|----------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|
|   | ГТ       | ГТ + абиратерона ацетат + преднизон | ГТ + плацебо | ГТ + абиратерона ацетат + преднизон |
| Число пациентов                                     | 957      | 960                                 | 597          | 602                                 |
| Впервые диагностированная стадия N <sup>+</sup> , % | 20       | 19                                  | 0            | 0                                   |
| Впервые диагностированная стадия M <sup>+</sup> , % | 50       | 48                                  | 100          | 100                                 |

| Показатель                    | STAMPEDE   |                                     | LATITUDE   |                                     |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
|                               | ГТ   | ГТ + абиратерона ацетат + преднизон | ГТ + плацебо   | ГТ + абиратерона ацетат + преднизон |
| Основные критерии включения   | Пациенты, которым планируется длительная ГТ:<br>– РПЖ, впервые диагностированный на стадии М1 или N <sup>+</sup> ;<br>– местно-распространенный РПЖ (не менее 2 критериев: cT3–4; индекс Глисона ≥8; уровень ПСА ≥40 нг/мл);<br>– рецидив после местного лечения с уровнем ПСА >4 нг/мл и временем удвоения показателя ПСА <6 мес, или уровень ПСА >20 нг/мл, или метастазы в лимфатические узлы, или отдаленные метастазы |                                     | РПЖ, впервые диагностированный на стадии М1, и 2 из 3 факторов риска:<br>– индекс Глисона ≥8;<br>– 3 и более очагов в костях;<br>– определяемые висцеральные метастазы |                                     |
| Основной оцениваемый критерий | ОВ   |                                     | ОВ, выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования   |                                     |
| Медиана наблюдения, мес       | 40,0   |                                     | 30,4   |                                     |
| Трехлетняя ОВ, %              | 83 (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон);<br>76 (ГТ)   |                                     | 66 (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон);<br>49 (ГТ + плацебо)   |                                     |
| ОР (95 % ДИ)                  | 0,63 (0,52–0,76)   |                                     | 0,62 (0,51–0,76)   |                                     |
| <b>Только стадия М1</b>       |  |                                     |  |                                     |
| Число пациентов               | 1002   |                                     | 1199   |                                     |
| Трехлетняя ОВ, %              | Нет данных   |                                     | 66 (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон);<br>49 (ГТ + плацебо)   |                                     |

| Показатель                                      | STAMPEDE   |                                     | LATITUDE   |                                     |
|---|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
|   | ГТ   | ГТ + абиратерона ацетат + преднизон | ГТ + плацебо   | ГТ + абиратерона ацетат + преднизон |
| ОР (95 % ДИ)                                    | 0,61 (0,49–0,75)   |                                     | 0,62 (0,51–0,76)   |                                     |
| ОР (95 % ДИ) для основных оцениваемых критериев | 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 ХТ.** К настоящему времени проведено 3 крупных рандомизированных исследования, в которых сравнивали ГТ в режиме монотерапии в качестве стандарта лечения и комбинацию ГТ с ранним назначением доцетаксела (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед в течение 3 мес после начала ГТ). Во всех работах главным оцениваемым критерием была ОВ. Основные результаты представлены в табл. 4.

В исследовании GETUG 15 включали пациентов с РПЖ, впервые диагностированным на стадии М1, и с РПЖ стадии М1 после первичного лечения. Пациентов стратифицировали на основании ранее проводимого лечения и факторов риска Glass. В исследовании SNAARTED 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 1 метастаза за пределами позвоночника и костей таза. STAMPEDE – исследование с несколькими группами и стадиями, в котором референтная группа (ГТ в режиме монотерапии) включала 1184 пациента. 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 М1 либо N1 или не менее 2 из 3 следующих критериев: стадия Т3/4; уровень ПСА  $\geq 40$  нг/мл; группа ISUP 4–5. Кроме того, в исследование включали пациентов с рецидивом после первичного лечения при наличии 1 из 3 следующих критериев: уровень ПСА  $\geq 4$  нг/мл со временем удвоения показателя ПСА  $< 6$  мес; уровень ПСА  $\geq 20$  нг/мл; стадия N1 или М1. При этом не проводилось стратификации в зависимости от объема метастазов (большой/небольшой).

В 3 исследованиях наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность с частотой нейтропении III–IV степени тяжести 12–15 %, а фебрильной нейтропении III–IV степени тяжести – 6–12 %. Гранулоцитарный колониестимулирующий

**Таблица 4.** Основные результаты исследований STAMPEDE, GETUG 15 и CHAARTED

| Показатель  | STAMPEDE   |                             | GETUG 15   |                 | CHAARTED  |                 |
|---|--|-----------------------------|--|-----------------|---|-----------------|
|   | ГТ   | ГТ + доцетаксел + преднизон | ГТ   | ГТ + доцетаксел | ГТ  | ГТ + доцетаксел |
| Число пациентов                                     | 1184   | 592                         | 193  | 192             | 393   | 397             |
| Впервые диагностированная стадия M <sup>+</sup> , % | 58   | 59                          | 75   | 67              | 73  | 73              |
| Основные критерии включения                         | Пациенты, которым планируется длительная ГТ:<br>– РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N <sup>+</sup> ;<br>– местно-распространенный РПЖ (не менее 2 критериев: T3–cT4; группа ISUP ≥4; уровень ПСА ≥40 нг/мл);<br>– рецидив после местного лечения с уровнем ПСА >4 нг/мл и временем удвоения показателя ПСА <6 мес, или уровень ПСА >20 нг/мл, или метастазы в лимфатические узлы, или отдаленные метастазы |                             | Метастатический РПЖ, показатель по шкале Карновского ≥70 % |                 | Метастатический РПЖ, показатель по шкале ECOG 0–2 балла |                 |
| Основной оцениваемый критерий                       | ОВ   |                             |  |                 |   |                 |
| 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)  |                 |
| <b>Только стадия M1</b>                             |  |                             |  |                 |   |                 |
| Число пациентов                                     | 1086   |                             | –  |                 | –   |                 |
| ОР (95 % ДИ)  | 0,76 (0,62–0,92)   |                             | –  |                 | –   |                 |

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 М1, с большим объемом метастатического поражения, если у них нет противопоказаний к доцетакселу. Доцетаксел применяют в стандартной дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с премедикацией стероидами, но без сопутствующего назначения перорального преднизолона.

**Комбинированное лечение с использованием новых антиандрогенных препаратов.** У больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ добавление новых антагонистов андрогеновых рецепторов (АР) к стандартной андрогендепривационной терапии (АДТ) было изучено в 3 рандомизированных клинических исследованиях (ENZAMET, ARCHES, TITAN). В протоколе ARCHES отмечено увеличение выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования в группе комбинации энзалутамида и АДТ (ОР 0,39); при этом у 36 % пациентов объем метастатического поражения был небольшим, у 25 % ранее проводилось местное лечение, а 18 % пациентов ранее получали доцетаксел. В исследовании ENZAMET добавление энзалутамида к АДТ привело к увеличению ОВ по сравнению с комбинацией АДТ и антиандрогенов I поколения (бикалутамид, флутамид, нилутамид) (ОР 0,67). Примерно 50 % пациентов получали одновременно доцетаксел, у 40 % было ранее проведено местное лечение, небольшой объем метастазов имел место у 50 % пациентов. При назначении апалутамида в сочетании с АДТ в исследовании TITAN было продемонстрировано достоверное увеличение выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (ОР 0,48), а также ОВ (ОР 0,67 при оценке через 24 мес); при этом местное лечение ранее было проведено в 16 % наблюдений, 11 % пациентов ранее получали доцетаксел, в 37 % случаев объем метастазов был небольшим

## Отсроченное лечение при метастатическом раке предстательной железы стадии М1

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 мес, 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 (местное лечение), у пациентов с впервые выявленными метастазами

Исследование HORRAD стало первым, в котором оценивали результаты лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ. Всего 432 пациента были рандомизированы в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область предстательной железы. Показатели ОВ статистически значимо не различались (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,7–1,14). Медиана времени до повышения уровня ПСА была статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,63–0,97).

В исследовании STAMPEDE пациентов с метастатическим РПЖ ( $n = 2061$ ) рандомизировали в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область предстательной железы. Результаты подтвердили, что ЛТ на область первичной опухоли не повышает ОВ во всей когорте пациентов. Однако в подгруппе пациентов с небольшим объемом очагов ( $n = 819$ ; в подгруппе пациентов с большим объемом очагов было 1120 больных) выявлено статистически значимое преимущество в ОВ при применении комбинированной терапии. В связи с этим комбинация АДТ и ЛТ на область предстательной железы у пациентов с метастатическим РПЖ и небольшим объемом очагов также может рассматриваться как стандарт лечения. Следует отметить, что только 18 % пациентов дополнительно получали доцетаксел, и ни одному из больных не назначали абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном, поэтому нельзя дать рекомендаций по применению тройной комбинации. Кроме того, неизвестно, можно ли экстраполировать эти данные на радикальную простатэктомию (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 олигометастатическим РПЖ (3 и более очагов). Размер выборки был небольшим ( $n = 62$ ), и примерно у 50 % пациентов имелось только поражение лимфатических узлов. Первичным оцениваемым критерием выступала выживаемость без ГТ, и она была выше в группе активного лечения. В настоящее время отсутствуют данные об увеличении ОВ. В систематическом обзоре убедительно показано, что в настоящее время этот подход следует рассматривать в качестве экспериментального.

Возможности терапии пациентов с КРРПЖ и метастатическим РПЖ 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 и вариантов терапии. К последним относят вакцинотерапию, приводящую к активации собственной иммунной системы пациента. Несмотря на сложности в разработке противоопухолевых вакцин, их будущее видится многообещающим, позволяющим индивидуализировать терапевтический подход к каждому конкретному пациенту.

# Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Стадия резистентности РПЖ к кастрационной терапии определяется при сочетании следующих параметров: кастрационный уровень тестостерона ( $<50$  нг/дл или  $<1,7$  нмоль/л) в сочетании с биохимическими признаками прогрессирования (3 последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее 1 нед, в результате чего уровень ПСА увеличился в 2 измерениях на 50 % выше надира при уровне ПСА  $>2$  нг/мл) и/или рентгенологическими признаками прогрессирования (появление 2 и более костных метастазов по данным скинтиграфии костей скелета или увеличение очагов в мягких тканях по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, Критерии оценки ответа солидных опухолей – набор стандартизированных критериев, используемых для оценки уменьшения размеров опухоли в ответ на проводимую терапию).

Нарушение нормальной регуляции функции андрогенов занимает центральную роль в патогенезе КРРПЖ. Оно опосредованно 2 основными перекрещивающимися механизмами: независимым и зависимым от АР.

**Андрогенонезависимые механизмы.** АР-независимые механизмы могут быть связаны с нарушением процесса апоптоза в результате сбоя регуляции онкогена. При прогрессировании РПЖ чаще наблюдается высокий уровень экспрессии Bcl-2, а предотвращение разрушения микротрубочек может быть тем механизмом, через который Bcl-2 индуцирует свое антиапоптотное влияние. Большинство препаратов, активных при КРРПЖ, замедляют процесс формирования микротрубочек. При КРРПЖ чаще определяется мутация опухоль-супрессорного гена *p53*. Было показано, что гиперэкспрессия белков Bcl-2 и *p53* в тканях после простатэктомии – фактор прогноза агрессивного клинического течения опухоли. В настоящее время продолжают клинические исследования, направленные на изучение механизма действия Bcl-2, поскольку в процесс могут быть также вовлечены онкоген *MDM2* и ген-супрессор *P TEN* (гомолог фосфатазы и тензина).

**Андрогенозависимые механизмы.** В АР-независимых опухолях большее значение может иметь аутокринная стимуляция, которая способна поддерживать нерегулируемый рост опухоли. В 1/3 гормонорефрактерных опухолей наблюдается амплификация АР, которая может привести к гиперчувствительности АР. Мутации АР могут привести к нарушению их функции. Недавно открытое слияние гена *TMPRSS2*, экспрессия которого регулируется андрогенами, и семейства онкогенов *EGR-ETS* поднимает вопрос о возможной андрогенной регуляции онкогенов. Даже у пациентов

после кастрации в ткани метастазов неоднократно обнаруживали высокий уровень андрогенов, что свидетельствует о высоком уровне интракринного синтеза. Возможно, высокий интрапростатический уровень холестерина может активировать определенные андроген-опосредованные механизмы.

## Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Частое определение уровня ПСА позволяет раньше выявить прогрессирование РПЖ после проведенного радикального местного лечения. Примерно у 1/3 мужчин при развитии биохимического рецидива на фоне АДТ в течение 2 лет при проведении остеосцинтиграфии выявляют костные метастазы. У пациентов с КРРПЖ без отдаленных метастазов при остеосцинтиграфии и компьютерной томографии (КТ) исходный уровень, скорость нарастания и время удвоения показателя ПСА являются факторами прогноза выживаемости без метастазов и ОВ. Эти факторы можно использовать для отбора пациентов, у которых необходимо исключать развитие метастазов. Опубликован консенсус, согласно которому при достижении уровня ПСА 2 нг/мл необходимо выполнить остеосцинтиграфию и КТ. При отрицательном результате исследование проводится у мужчин без клинических проявлений повторно при уровне ПСА 5 нг/мл и каждый раз после удвоения показателя ПСА (измерение каждые 3 мес). При наличии симптомов исследование проводится вне зависимости от уровня ПСА. С развитием более чувствительных методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА) или магнитно-резонансная томография всего тела, у большего числа пациентов метастатический КРРПЖ может быть диагностирован на более ранней стадии.

В 2 крупных рандомизированных исследованиях III фазы PROSPER и SPARTAN первичным оцениваемым критерием была выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КРРПЖ, которые получали энзалутамид и плацебо или апалутамид и плацебо соответственно. Отсутствие метастазов было подтверждено данными КТ и остеосцинтиграфии. В оба исследования были включены только пациенты с высоким риском развития метастазов и коротким временем удвоения показателя ПСА (10 мес и ниже; у 2/3 оно составило <6 мес). В обоих исследованиях показано статистически значимое преимущество в выживаемости без метастазов (PROSPER: медиана выживаемости без метастазов 36,6 мес в группе энзалутамида и 14,7 мес 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 40,5 мес в группе апалутамида и 16,2 мес 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 ОВ еще не были готовы и в обеих группах не достигнута медиана. На конгрессе ASCO в июне 2020 г. был представлен обновленный анализ, который показал, что комбинация АДТ с энзалутамидом или апалутамидом приводит к достоверному увеличению ОВ по сравнению с АДТ у больных неметастатическим КРРПЖ. Учитывая длительный характер направленной на АР терапии при бессимптомном РПЖ, 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 появляются признаки прогрессирования, несмотря на кастрацию. В 2 исследованиях показано недостоверное преимущество в выживаемости у пациентов, получавших аналоги ЛГРГ в рамках 2-й и 3-й 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, поэтому ее необходимо проводить пожизненно.

### Терапия 1-й линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Не рекомендуется назначать противоопухолевую монотерапию по поводу КРРПЖ вне рамок клинических исследований. Следует избегать любых комбинаций в рамках 1-й или последующих линий до тех пор, пока не будет подтверждено, что они безопасны и более эффективны, чем последовательная монотерапия.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований III фазы, посвященных изучению 1-й линии терапии КРРПЖ, приведены в табл. 5.

**Абиратерона ацетат.** Абиратерона ацетат оценивали в исследовании III фазы COU-AA-302, в котором 1088 больных метастатическим КРРПЖ без симптомов или с незначительными симптомами рандомизировали в группу абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном или плацебо в комбинации с преднизолоном. Критерием исключения выступало наличие висцеральных метастазов. Основными факторами

**Таблица 5.** Рандомизированные контролируемые исследования III фазы, посвященные изучению 1-й линии терапии КРРПЖ

| Автор, исследование                             | Изучаемый препарат  | Группа сравнения  | Критерии отбора   | Основные результаты   |
|---|---|---|---|---|
| <b>Доцетаксел</b>                               |   |   |   |   |
| SWOG 99-16<br>(D.P. Petrylak<br>и соавт., 2004) | Доцетаксел/эстраму-<br>стин 60 мг/м <sup>2</sup><br>каждые 3 нед,<br>эстрамустин<br>3 раза по 280 мг/сут  | Митоксантрон<br>12 мг/м <sup>2</sup><br>каждые 3 нед,<br>преднизон 5 мг<br>2 раза в сутки | –   | ОВ:<br>17,52 и 15,6 мес (ОР 0,80;<br>95 % ДИ 0,67–0,97; $p = 0,02$ ).<br>ВВП: 6,3 и 3,2 мес ( $p < 0,001$ )   |
| TAX 327<br>(D.R. Berthold<br>и соавт., 2008)    | Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup><br>каждые 3 нед,<br>преднизон 5 мг 2 раза<br>в сутки или доцетаксел<br>30 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неде-<br>лю, преднизон 5 мг<br>2 раза в сутки | Митоксантрон<br>12 мг/м <sup>2</sup><br>каждые 3 нед,<br>преднизон 5 мг<br>2 раза в сутки | –   | ОВ:<br>19,2 мес для режима<br>1 раз в 3 нед,<br>17,8 мес для режима<br>1 раз в неделю и 16,3 мес<br>в контрольной группе<br>(ОР 0,79; 95 % ДИ 0,67–0,93;<br>$p = 0,004$ ) |
| <b>Абиратерона ацетат</b>                       |   |   |   |   |
| COU-AA-302<br>(C.J. Ryan<br>и соавт., 2013)     | Абиратерона ацетат +<br>преднизон   | Плацебо +<br>преднизон  | 1. Не проводилась ХТ доцетакселом.<br>2. Показатель общего состояния ECOG 0–1.<br>3. Биохимические или рентгенологические<br>признаки прогрессирования.<br>4. Отсутствие симптомов или симптомов<br>легкой степени.<br>5. Отсутствие висцеральных<br>метастазов | Наблюдение: 49,2 мес.<br>ОВ:<br>34,7 и 30,3 мес (ОР 0,81;<br>$p = 0,0033$ ).<br>ВВП: 16,5 и 8,3 мес<br>( $p < 0,0001$ )   |

| Автор, исследование                      | Изучаемый препарат | Группа сравнения | Критерии отбора  | Основные результаты  |
|--|--------------------|------------------|--|--|
| <b>Энзалутамид</b>                       |                    |                  |  |  |
| PREVAIL<br>(Т.М. Beer<br>и соавт., 2014) | Энзалутамид        | Плацебо          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ранее не проводилась ХТ доцетакселом.</li> <li>2. Показатель общего состояния ECOG 0–1.</li> <li>3. Биохимические или рентгенологические признаки прогрессирующей симптоматики легкой степени.</li> <li>4. Отсутствие симптомов или симптомов легкой степени.</li> <li>5. У 10 % пациентов висцеральные метастазы</li> </ol> | <p>Наблюдение:<br/>22 мес (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,84; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>ОВ:<br/>32,4 и 30,2 мес (<math>p &lt; 0,001</math>).<br/>Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирующей: 20,0 и 5,4 мес (ОР 0,186; 95 % ДИ 0,15–0,23; <math>p &lt; 0,0001</math>)</p> |
| <b>Сипулеуцел-Т</b>                      |                    |                  |  |  |
| Р.В. Kantoff<br>и соавт., 2010           | Сипулеуцел-Т       | Плацебо          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Некоторым пациентам ранее проводилась ХТ доцетакселом.</li> <li>2. Показатель общего состояния ECOG 0–1.</li> <li>3. Отсутствие симптомов или симптомов легкой степени</li> </ol>  | <p>Наблюдение: 34,1 мес.<br/>ОВ: 25,8 и 21,7 мес (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,61–0,98; <math>p = 0,03</math>).<br/>ВВП:<br/>3,7 и 3,6 мес (нет различий)</p>  |
| Е. J. Small<br>и соавт., 2006            | Сипулеуцел-Т       | Плацебо          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Показатель общего состояния ECOG 0–1.</li> <li>2. Отсутствие висцеральных метастазов.</li> <li>3. Отсутствие боли, связанной с поражением костей или опухолью.</li> <li>4. Отсутствие терапии кортикостероидами в анамнезе</li> </ol>  | <p>Наблюдение: 36 мес.<br/>ОВ: 25,9 и 21,4 мес (<math>p = 0,01</math>).<br/>ВВП: 11,7 и 10,0 нед</p>   |

стратификации были общее состояние по шкале ECOG 0–1 балл и отсутствие симптомов или незначительные симптомы. В исследовании были 2 комбинированные первичные точки: ОВ и выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования. При медиане наблюдения 22,2 мес отмечалось статистически значимое преимущество в выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (медиана 16,5 и 8,3 мес; ОР 0,52;  $p < 0,001$ ), после чего был раскрыт код протокола исследования. Окончательный анализ при медиане наблюдения 49,2 мес показал статистически значимое увеличение ОВ в группе абиратерона ацетата (34,7 и 30,3 мес; ОР 0,81; 95 % ДИ 0,70–0,93;  $p = 0,0033$ ). В группе абиратерона ацетата чаще наблюдались побочные эффекты, преимущественно I–II степени тяжести, связанные с минералокортикоидной активностью и функцией печени. При анализе подгрупп этого исследования показана сопоставимая эффективность препарата у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше).

**Энзалутамид.** В исследование III фазы PREVAIL была включена схожая популяция пациентов, и в нем сравнивали энзалутамид и плацебо. Наличие висцеральных метастазов не являлось критерием исключения, но доля таких пациентов была небольшой. Назначение кортикостероидов допускалось, но не было обязательным. В исследование включили 1717 пациентов, не получавших ХТ. Результаты показали статистически значимое увеличение времени до рентгенологических признаков прогрессирования (ОР 0,186; 95 % ДИ 0,15–0,23;  $p < 0,0001$ ) и ОВ (ОР 0,706; 95 % 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 они одинаково хорошо переносились мужчинами в возрасте старше 75 лет и вне зависимости от наличия висцеральных метастазов. В подгруппе больных с метастазами в печень преимущества в ОВ не наблюдалось.

В исследовании II фазы TERRAIN, в котором сравнивали энзалутамид и бикалутамид (50 мг), показано статистически значимое увеличение ВВП (15,7 и 5,8 мес; ОР 0,44;  $p < 0,0001$ ) в группе энзалутамида. При более длительном наблюдении и окончательном анализе подтверждено преимущество в ОВ и выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования.

**Схемы лечения доцетакселом.** ХТ на основе доцетаксела дает достоверное увеличение медианы выживаемости на 2,0–2,9 мес по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона. Стандарт ХТ 1-й линии – доцетаксел по 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед в комбинации с преднизоном по 5 мг 2 раза в сутки, 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 (уровень гемоглобина  $< 130$  г/л), отрицательная динамика по данным остеосцинтиграфии и назначение

эстрамустина перед доцетакселом, и они позволяют прогнозировать эффективность доцетаксела. Пациентов можно распределить на 3 группы риска: низкого (0–1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3–4 фактора), которым соответствовали 3 различные медианы ОВ: 25,7, 18,7 и 12,8 мес соответственно.

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела, но следует уделить большее внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям.

**Сипулеуцел-Т.** В 2010 г. в исследовании III фазы сипулеуцела-Т показано преимущество в выживаемости у пациентов с метастатическим КРРПЖ ( $n = 512$ ). При медиане наблюдения 34 мес медиана выживаемости в группе сипулеуцела-Т составила 25,8 мес по сравнению с 21,7 мес в группе плацебо, со статистически значимым ОР 0,78 ( $p = 0,03$ ). Примечательно, что в обеих группах не наблюдалось снижения уровня ПСА, а показатели ВВП были сопоставимы. Общая переносимость была приемлемой, с более частым развитием нежелательных явлений I–II степени тяжести, связанных с цитокинами, в группе сипулеуцела-Т, но с одинаковой частотой нежелательных явлений III–IV степени тяжести в обеих группах.

### Терапия 2-й линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

У всех пациентов с метастатическим КРРПЖ, получающих лечение, в конечном счете наблюдается прогрессирование. В табл. 6 представлены все варианты лечения метастатического КРРПЖ. Данные высокого уровня доказательности получены только для терапии 2-й линии после 1-й линии ХТ доцетакселом.

**Кабазитаксел.** Кабазитаксел – 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 КРРПЖ, у которых развилось прогрессирование после или во время ХТ на основе доцетаксела. Пациенты получили не менее 10 циклов кабазитаксела ( $25 \text{ мг/м}^2$ ) или митоксантрона ( $12 \text{ мг/м}^2$ ) в комбинации с преднизоном ( $10 \text{ мг/сут}$ ) соответственно. Основными оцениваемыми критериями выступали ОВ и ВВП, а дополнительными – ответ на лечение и безопасность. В группе кабазитаксела показатели ОВ были статистически значимо выше: 15,1 мес по сравнению с 12,7 мес ( $p < 0,0001$ ). Также в группе кабазитаксела было показано статистически значимое увеличение ВВП (2,8 и 1,4 мес;  $p < 0,0001$ ), показателей эффективности по критериям RECIST (14,4 и 4,4 %;  $p < 0,005$ ) и частоты снижения уровня ПСА (39,2 и 17,8 %;  $p < 0,0002$ ). Частота развития нежелательных явлений III–IV степени тяжести по критериям Всемирной организации здравоохранения была статистически выше в группе

**Таблица 6.** Рандомизированные контролируемые исследования 2-й линии терапии метастатического КРРПЖ

| Автор                       | Изучаемый препарат             | Группа сравнения         | Критерии отбора  | Основные результаты   |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|--|---|
| <b>Абиратерона ацетат</b>   |                                |                          |  |   |
| K. Fizazi и соавт., 2012    | Абиратерона ацетат + преднизон | Плацебо + преднизон      | 1. Ранее проводилась ХТ доцетакселом.<br>2. Показатель общего состояния ECOG 0–2.<br>3. Биохимические или рентгенологические признаки прогрессирования                             | Наблюдение: 20,2 мес.<br>ОВ: 15,8 и 11,2 мес ( $p < 0,0001$ ).<br>Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: без изменений                               |
| J.S. de Vono и соавт., 2011 |                                |                          |  | Наблюдение: 12,8 мес.<br>ОВ: 14,8 и 10,9 мес (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,54–0,77; $p < 0,001$ ). Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 5,6 и 3,6 мес        |
| <b><sup>223</sup>Ra</b>     |                                |                          |  |   |
| C. Parker и соавт., 2013    | <sup>223</sup> Ra              | Плацебо                  | 1. Ранее проводилась или не проводилась ХТ доцетакселом.<br>2. Показатель общего состояния ECOG 0–2.<br>3. Два или более очагов в костях.<br>4. Отсутствие висцеральных метастазов | ОВ: 14,9 и 11,3 мес<br>(ОР 0,61; 95 % ДИ 0,46–0,81; $p = 0,002$ ).<br>По всем дополнительным критериям эффективности отмечено преимущество над наилучшим стандартным лечением |
| <b>Кабазитаксел</b>         |                                |                          |  |   |
| A. Vahl и соавт., 2013      | Кабазитаксел + преднизон       | Митоксантрон + преднизон | 1. Ранее проводилась ХТ доцетакселом.<br>2. Показатель общего состояния ECOG 0–2   | Наблюдение: 25,5 мес.<br>ОВ: 318/378 и 346/377 явлений (ОР 2,11; 95 % ДИ 1,33–3,33).<br>ОВ в течение 2 и более лет: 27 и 16 %.<br>ВБП: нет данных                             |

Лечение распространенных форм рака предстательной железы

| Автор                       | Изучаемый препарат   | Группа сравнения                                 | Критерии отбора  | Основные результаты  |
|-----------------------------|--|--|--|--|
| J.S. de Vono и соавт., 2010 | Кабазитаксел + преднизон   | Митоксантрон + преднизон                         | 1. Ранее проводилась ХТ доцетакселом.<br>2. Показатель общего состояния ECOG 0–2                                 | Наблюдение: 12,8 мес.<br>ОВ: 15,1 и 12,7 мес (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,83; $p < 0,0001$ ). ВВП: 2,8 и 1,4 мес (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,64–0,86; $p < 0,0001$ )   |
| R. de Wit и соавт., 2019    | Кабазитаксел (25 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед) + преднизон + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор | Абиратерона ацетат + преднизолон или энзалутамид | 1. Ранее проводилась терапия доцетакселом.<br>2. Прогрессирование $\leq 12$ мес (до или после доцетаксела)       | Наблюдение: 9,2 мес.<br>ОВ: 13,6 и 11,0 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,46–0,89; $p = 0,008$ ).<br>Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 8,0 и 3,7 мес (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,40–0,73; $p < 0,0001$ )   |
| <b>Энзалутамид</b>          |  |  |  |  |
| H.I. Scher и соавт., 2012   | Энзалутамид  | Плацебо  | 1. Ранее проводилась ХТ доцетакселом.<br>2. Показатель общего состояния ECOG 0–2                                 | Наблюдение: 14,4 мес.<br>ОВ: 18,4 и 13,6 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75; $p < 0,001$ ).<br>Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 8,3 и 2,9 мес (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,35–0,47; $p < 0,00001$ ) |
| <b>Ингибиторы PARP</b>      |  |  |  |  |
| M.H. Hussain и соавт., 2019 | Олапариб   | Абиратерона ацетат + преднизон или энзалутамид   | Ранее проводилась терапия препаратами, нацеленными на AR, в группе пациентов с мутациями в генах BRCA1/2 или ATM | Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,25–0,47; $p < 0,00001$ ).<br>Объективный коэффициент ответа: 33,3 и 2,3 % (ОР 20,86; 95 % ДИ 4,18–379,18)                          |

кабазитаксела, включая гематологическую токсичность (68,2 и 47,3 %;  $p < 0,0002$ ) и другие нежелательные явления (57,4 и 39,8 %;  $p < 0,0002$ ).

В 2 постмаркетинговых рандомизированных исследованиях III фазы было показано отсутствие преимущества кабазитаксела перед доцетакселом в рамках терапии 1-й линии. Кроме того, в рамках 2-й линии доза кабазитаксела 20 мг/м<sup>2</sup> не уступает дозе 25 мг/м<sup>2</sup> по длительности ОВ, 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, получавших доцетаксел.** Положительные предварительные результаты получены в крупном исследовании III фазы COU-AA-301 при медиане наблюдения 12,8 мес, а позднее были опубликованы окончательные результаты. Всего 1195 пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых развилось прогрессирование по критериям PCWG2 после ХТ доцетакселом (максимум 2 режима ХТ), были рандомизированы в группу абиратерона ацетата или плацебо в соотношении 2:1. Основным оцениваемым критерием была ОВ с запланированным ОР 0,8 в пользу абиратерона ацетата. При медиане наблюдения 20,2 мес медиана ОВ в группе абиратерона ацетата составила 15,8 мес по сравнению с 11,2 мес 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 ацетата (уровень ПСА, рентгенологический ответ, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между 2 группами не наблюдалось статистически значимых различий по наиболее частым нежелательным явлениям III–IV степени тяжести, но в группе абиратерона ацетата чаще встречались осложнения, связанные с минералокортикоидной активностью, преимущественно I–II степени тяжести (задержка жидкости, отеки или гипокалиемию).

**Энзалутамид у пациентов, получавших доцетаксел.** Результаты запланированного промежуточного анализа исследования AFFIRM были опубликованы в 2012 г. В этом исследовании 1199 пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых развилось прогрессирование после ХТ доцетакселом по критериям PCWG2, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы энзалутамида и плацебо. Кортикостероиды не были обязательными, но их назначение допускалось, и их получали 30 % пациентов. Основным оцениваемым критерием выступала ОВ с ожидаемым преимуществом в ОР 0,76 в пользу энзалутамида. При медиане наблюдения 14,4 мес медиана ОВ в группе энзалутамида составила 18,4 мес по сравнению с 13,6 мес в группе плацебо (ОР 0,63;  $p < 0,001$ ). На основании этих данных был раскрыт код протокола исследования. 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 пациентов между группами и интенсивное лечение после прогрессирования. Все дополнительные показатели также были в пользу энзалутамида (уровень ПСА, изменение очагов в мягких тканях, качество жизни, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между 2 группами не наблюдалось различий по частоте развития нежелательных явлений, с более низкой частотой нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе энзалутамида. Следует отметить, что у 0,6 % пациентов в группе энзалутамида развились судороги (в группе плацебо они не отмечены ни у одного из пациентов).

**<sup>223</sup>Ra.** Единственным специфическим для костной ткани радионуклидом, для которого показано преимущество в выживаемости, остается <sup>223</sup>Ra, генерирующий альфа-излучение. В крупном исследовании III фазы ALSYMPCA 921 пациент с симптоматическим КРПЖ с неэффективностью ХТ доцетакселем или противопоказаниями к таковой был рандомизирован в группу 6 инъекций альфарадина в дозе 50 кБк/кг или плацебо. Основным оцениваемым критерием выступала ОВ. В группе альфарадина наблюдалось статистически значимое увеличение ОВ на 3,6 мес (ОР 0,70;  $p < 0,001$ ), а также увеличение времени до появления первого костного метастаза и улучшение качества жизни. Нежелательные явления были минимальными и, кроме немного более высокой частоты развития гематологической токсичности и диареи, не отличались от таковых в группе плацебо.

Эффективность и безопасность <sup>223</sup>Ra не зависят от того, получал пациент доцетаксел или нет. По соображениям безопасности показания к применению <sup>223</sup>Ra ограничены пациентами, которые получали доцетаксел и не менее 1 препарата, направленного на АР. Раннее применение <sup>223</sup>Ra в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном статистически значимо повышает риски развития переломов и летального исхода, особенно у пациентов, не получающих антирезорбтивные препараты.

### **Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и 1 линию гормональной терапии**

Вопрос терапии после применения доцетаксела и 1 линии ГТ у пациентов с метастатическим КРПЖ остается открытым. Возможные варианты включают назначение <sup>223</sup>Ra или ХТ 2-й линии (кабазитаксел). Следует отметить, что последующие линии терапии реже вызывают ответ, и описана перекрестная резистентность между энзалутамидом и абиратерона ацетатом. По данным первых исследований, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) обеспечивают высокие показатели ответа у пациентов с мутациями генов гомологичной рекомбинации. У пациентов, которые

получали доцетаксел и не менее 1 нового гормонального препарата, в случае гомозиготной делеции или делетирующей мутации генов, восстанавливающих ДНК, показатель ответа составляет 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 ацетата ( $n = 71$ ) или комбинации плацебо и абиратерона ацетата ( $n = 71$ ), показана эффективность вне зависимости от статуса соматической гомологичной рекомбинации. Комбинированная терапия имеет высокую токсичность, с частотой развития серьезных нежелательных явлений 34 % по сравнению с 18 % в группе абиратерона ацетата и плацебо. Хотя эти препараты еще не доступны в клинической практике, они предлагают прекрасную возможность проводить лечение с учетом профиля мутаций в опухоли.

### Мониторинг терапии

Исходное обследование должно включать сбор анамнеза и клиническое исследование, а также анализы крови (уровень ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, уровень щелочной фосфатазы), остеосцинтиграфию и КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Эффективность позитронно-эмиссионной томографии с ПСМА при прогрессировании КРРПЖ не определена и, по всей видимости, ниже, чем у пациентов с биохимическим рецидивом или не получавших ГТ. В литературе описаны «вспышки», повышение экспрессии ПСМА и несоответствие результатов по сравнению с динамикой уровня ПСА или прогрессированием на фоне применения препаратов, направленных на АР. Сам по себе уровень ПСА не является достоверным показателем активности заболевания при распространенном КРРПЖ, поскольку висцеральные метастазы могут развиваться без повышения уровня ПСА. Вместо этого группа PCWG2 рекомендует использовать для наблюдения пациентов с КРРПЖ комбинацию остеосцинтиграфии и КТ, уровня ПСА и клинического ответа. Большинство европейских экспертов на последней согласительной конференции предложили повторять анализы крови и клиническое исследование каждые 2–3 мес, а остеосцинтиграфию и КТ – как минимум каждые 6 мес, 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 2 из 3 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 КРПЖ остается предметом для обсуждения, хотя общепринято, что при появлении симптомов прогрессирования необходимо начинать или менять лечение. Поскольку увеличивается число эффективных препаратов, а в литературе нет прямых сравнительных исследований эффективности различных последовательностей, непонятно, как правильно выбирать терапию 2-й 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 по шкале ECOG 0–1 балл переносят лечение, а при показателе 2 и более баллов маловероятно, что терапия будет эффективной. При этом важно, чтобы тактика лечения была индивидуализированной. Это особенно необходимо, когда общее состояние определяется симптомами прогрессирования заболевания. В таких случаях может быть целесообразно испытывать новые схемы лечения, чтобы определить, могут ли они улучшать общее состояние пациента.

### Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Кастрационно-рефрактерный РПЖ – инвалидизирующее заболевание, часто поражающее пожилых мужчин. В его лечении зачастую требуется мультидисциплинарный 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 костными метастазами.** У большинства пациентов с КРПЖ появление костных метастазов сопровождается выраженным болевым синдромом. Высокой эффективностью обладает дистанционная ЛТ, даже в объеме 1 фракции. Если дистанционная ЛТ недоступна, рекомендуется однократная инфузия бисфосфонатов III поколения. Частые осложнения, вызванные костными метастазами, включают боль в костях, коллапс тел позвонков или деформирующие патологические переломы, а также компрессию спинного мозга. Применение костного

цемента – эффективный способ лечения болезненных переломов вне зависимости от природы болевого синдрома, позволяющий существенно уменьшить болевой 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 на компрессию спинного мозга необходимо как можно скорее назначать высокие дозы кортикостероидов и выполнить магнитно-резонансную томографию. Для обсуждения возможности декомпрессии необходимо проводить регулярные консультации с нейрохирургом, с последующей ЛТ. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения считается дистанционная ЛТ с системной терапией или без нее.

### Профилактика скелетных осложнений

**Бисфосфонаты.** Золедроновую кислоту используют при КРРПЖ для снижения частоты скелетных осложнений. В литературе опубликованы результаты исследования, проведенного, когда не было доступно иного активного противоракового лечения, кроме применения доцетаксела. Всего 643 пациента с КРРПЖ с метастазами в кости были рандомизированы в группу золедроновой кислоты (4 или 8 мг каждые 3 нед в течение 15 мес) или плацебо. Доза 8 мг плохо переносилась и была заменена дозой 4 мг, которая не уступала по эффективности. При среднем периоде наблюдения 15 и 24 мес у пациентов, получавших 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 золедроновой кислоты отмечалось увеличение времени до первого скелетного осложнения.

**Ингибиторы RANKL.** Деносумаб – препарат полностью человеческих моноклональных антител против RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), ключевого медиатора функции, активации и жизнедеятельности остеокластов. При неметастатическом КРРПЖ на фоне приема деносумаба отмечалось увеличение выживаемости без метастазов в кости по сравнению с группой плацебо (медиана различия 4,2 мес; ОР 0,85;  $p = 0,028$ ). Тем не менее это преимущество не отразилось в увеличении ОБ (43,9 и 44,8 мес соответственно).

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность деносумаба ( $n = 950$ ) по сравнению с золедроновой кислотой ( $n = 951$ ) у пациентов с метастатическим КРРПЖ. Деносумаб превосходит золедроновую кислоту по профилактике или времени до развития скелетных осложнений (патологического перелома, облучения

и операции на костях, компрессии спинного мозга): 20,7 мес против 17,1 мес (ОР 0,82;  $p = 0,008$ ). Уровень NTX и VAP в моче был достоверно ниже в группе деносуаба по сравнению с золедроновой кислотой ( $p < 0,0001$  для обоих показателей). Тем не менее эти положительные результаты не отразились в преимуществе в выживаемости, а недавно проведенный дополнительный анализ конечных точек показал сопоставимую эффективность деносуаба при сравнении событий, связанных со скелетными осложнениями, и симптоматических скелетных осложнений.

Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов (например, частота некроза нижней челюсти составляет 5 и 8,2 % при неметастатическом и метастатическом КРРПЖ соответственно). Перед началом терапии бисфосфонатами пациентам необходимо пройти 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 (1 и 2 года), но статистически значимо не отличался от показателя для золедроновой кислоты.

# Приложение

## Рекомендации по 1-й линии терапии пациентов с метастатическим РПЖ

| Рекомендация   | Сила рекомендации* |
|--|--------------------|
| Для облегчения имеющейся симптоматики и предупреждения развития серьезных осложнений (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника) пациентам с симптоматическим РПЖ стадии М1 показана ранняя АДТ                          | Сильная            |
| Пациентам группы высокого риска развития компрессии спинного мозга и инфравезикальной обструкции следует предложить антагонисты ЛГРГ   | Слабая             |
| Пациентам с РПЖ стадии М1 с высоким риском развития компрессии спинного мозга и/или патологического перелома следует предложить оперативное лечение и/или местную ЛТ   | Сильная            |
| Незамедлительная системная терапия также должна быть предложена пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1  | Слабая             |
| С пациентами, имеющими бессимптомный РПЖ стадии М1, находящимися под наблюдением и хорошо проинформированными, следует обсудить отсроченную АДТ, поскольку она снижает побочные эффекты, связанные с лечением  | Слабая             |
| У пациентов с РПЖ стадии М1, получающих аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антагонистов АР позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки»  | Слабая             |
| Не следует предлагать монотерапию антагонистами АР пациентам с РПЖ стадии М1   | Сильная            |
| Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии М1 показана АДТ в комбинации с ХТ доцетакселом при условии отсутствия противопоказаний к назначению доцетаксела  | Сильная            |
| Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии М1 может быть предложена АДТ в сочетании с абиратерона ацетатом (в комбинации с преднизолоном), или апалутамидом, или энзалутамидом при условии отсутствия противопоказаний со стороны общего состояния пациента | Сильная            |

|   |         |
|---|---------|
| Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии М1 и подходящим по критериям CHAARTED (с небольшим объемом метастатического поражения) может быть предложена АДТ в сочетании с ЛТ   | Сильная |
| Пациентам с РПЖ стадии М1, не подходящим по критериям CHAARTED, АДТ в сочетании с ЛТ или оперативным лечением может быть рекомендована только в рамках клинических исследований (исключение может быть сделано для облегчения имеющейся симптоматики) | Сильная |

\*С учетом типа проведенных исследований и качества полученных данных.

### Рекомендации по терапии КРРПЖ

| Рекомендация  | Сила рекомендации* |
|---|--------------------|
| Перед установкой диагноза КРРПЖ следует убедиться, что уровень тестостерона составляет <50 нг/дл или <1,7 нмоль/л   | Сильная            |
| Консультировать, наблюдать и лечить пациентов с метастатическим КРРПЖ должна мультидисциплинарная команда специалистов  | Сильная            |
| Пациентам с метастатическим КРРПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие ОВ. Выбор препарата для 1-й линии терапии зависит от распространенности заболевания, общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, предпочтений пациента и ранее перенесенного лечения (в алфавитном порядке: абиратерона ацетат, доцетаксел, сипулеуцел-Т, энзалутамид, <sup>223</sup> Ra) | Сильная            |
| Пациентам с метастатическим КРРПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, следует назначить доцетаксел в дозе 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед  | Сильная            |
| Пациентам с метастатическим КРРПЖ, имеющим прогрессирование заболевания на фоне терапии доцетакселом, необходимо назначать препараты, увеличивающие ОВ: абиратерона ацетат, кабазитаксел, энзалутамид, <sup>223</sup> Ra  | Сильная            |
| Выбор дальнейшей терапии метастатического КРРПЖ зависит от исходного общего состояния пациента, симптомов заболевания, реакции на предшествующую терапию, сопутствующих заболеваний, распространенности процесса и предпочтений пациента  | Сильный            |

|  |         |
|--|---------|
| Пациентам, ранее получавшим доцетаксел и имеющим прогрессирование заболевания в течение 12 мес после лечения абиратерона ацетатом или энзалутамидом, следует предложить терапию кабазитакселом   | Сильный |
| Пациентам с метастатическим КРРПЖ и скелетными метастазами для профилактики осложнений следует предложить ингибиторы костной резорбции   | Сильная |
| Следует контролировать содержание кальция в сыворотке крови, а также рекомендовать дополнительный прием препаратов кальция и витамина D при терапии деносумабом или бисфосфонатами   | Сильная |
| При лечении болезненных костных метастазов на ранней стадии предпочтение следует отдавать ЛТ и адекватному применению анальгетиков   | Сильная |
| У пациентов с компрессией спинного мозга незамедлительно следует начать терапию высокими дозами кортикостероидов и оценить возможность проведения операции на позвоночнике с последующей ЛТ. В том случае, если хирургическое лечение невозможно, показана ЛТ в режиме монотерапии | Сильная |
| Следует назначить апалутамид, даролутамид или энзалутамид пациентам с КРРПЖ стадии M0 и высоким риском развития метастазов (время удвоения показателя ПСА < 10 мес), чтобы продлить время до появления первых метастазов   | Сильная |

*\*С учетом типа проведенных исследований и качества полученных данных.*

# Рекомендуемая литература

1. Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. и др. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология 2016;(6):164–6.
2. Говоров А.В., Васильев А.О., Ширяев А.А. и др. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы. Урология 2017;(6):101–6.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2020 г. Доступно по: <https://uroweb.org>.
4. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов», 2020 г.
5. Alumkal J.J., Chowdhury S., Lorient Y. 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(5):610–17.e3.
6. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., de Wit R. et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration resistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res 2010;16(1):203–11.
7. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974–86.
8. Bahl A., Oudard S., Tombal B. 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(9):2402–8.
9. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. 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(2):151–4.
10. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33.
11. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. 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(2):242–5.

12. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24.
13. Crawford E.D., Stone N.N., Yu E.Y. et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83(3):664–9.
14. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31.
15. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1953–2005.
16. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54.
17. Eisenberger M., Hardy-Bessard A.-C., Kim C.S. et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the currently approved dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in post-docetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer – PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198.
18. Evans C.P., Higano C.S., Keanet T. 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(4):675–83.
19. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. 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(10):983–92.
20. Graff J.N., Baciarello G., Armstrong A.J. 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;27:286–94.
21. Horgan A.M., Seruga B., Pond G.R. et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol* 2014;5(2):119–26.
22. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. 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 randomized, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406.
23. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74.
24. Hussain M., Wolf M., Marshall E. et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemo-

- therapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868–75.
25. Italiano A., Ortholan C., Oudard S. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55(6):1368–75.
  26. Kantoff P.W., Schuetz T.J., Blumenstein B.A. et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Pox viral based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer *J Clin Oncol* 2010;28(7):1099–105.
  27. Kellokumpu-Lehtinen P.L., Harmenberg U., Joensuu T. et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):117–24.
  28. Parker C., Nilsson S., Heinrichet D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23.
  29. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20.
  30. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. 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(5): 815–25.
  31. Roviello G., Cappelletti M.R., Zanotti L. 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.
  32. Resnick M.J., Lacchetti C., Bergman J. et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33(9):1078–85.
  33. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
  34. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. 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 randomized, double-blind, placebo- controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2): 152–60.
  35. Sartor A., Oudard S., Sengelovet L. 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:abstr. 5006.
  36. Scher H.I., Fizazi K., Saadet F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97.

37. Scher H.I., Mazumda M., Kelly W.K. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1623–34.
38. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. 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(12):1402–18.
39. Shore N.D., Chowdhury S., Villers A. 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(2):153–63.
40. Small E.J., Schellhammer P.F., Higano C.S. 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 (19): 3089–94.
41. Smith M.R., Kabbinavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918–25.
42. Smith M.R., Cook R., Lee K.-A., Nelson J. 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;117:2077–85.
43. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–8.
44. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12.
45. Tanimoto T., Hori A., Kamiet M. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(20):1966; author reply 1967–8.
46. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167–72.





**Пушкарь** Дмитрий Юрьевич, **Каприн** Андрей Дмитриевич,  
**Важенин** Андрей Владимирович и др.

# Лечение распространенных форм рака предстательной железы

Методические рекомендации № 26

Редактор-корректор: *А.В. Лукина*

Дизайн: *Е.В. Степанова*

Верстка: *О.В. Гончарук*

Подписано в печать 00.00.2020.

Формат 148 × 210 мм.

Гарнитура GaramondNarrowC.

Печать офсетная.

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Медиаколор».

Заказ №

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

