

# РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Насколько современная медицина за последние годы «продвинулась» в его лечении, каковы современные стандарты терапии, какие исследования сегодня проводятся в данной сфере – на эти и другие вопросы мы попросили ответить Игоря Георгиевича РУСАКОВА, вице-президента Российского общества онкоурологов (РООУ), заместителя главного врача по онкологии Московской городской клинической больницы №57, д.м.н., профессора, и Сергея Владимировича МИШУГИНА, заведующего отделением онкоурологии МГКБ №57, к.м.н.

– На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из ведущих локализаций в структуре общих онкологических заболеваний. В России на его долю приходится около 6% всех злокачественных опухолей. Более того, согласно данным государственной медицинской статистики, распространенность РПЖ неуклонно растет – с 47,8 на 100 тыс. населения в 2006 г. до 128,1 на 100 тыс. населения в 2015 г. и 138,4 на 100 тыс. населения в 2016 г.<sup>1</sup> Чем объясняется эта тенденция?

**И.Р.** – Этот всплеск, наблюдающийся в нашей стране уже более 10 лет, можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, у нас намного позже, чем, например, в развитых странах Запада, состоялось повсеместное внедрение системы своевременного выявления РПЖ с обязательным определением белка – простатического специфического антигена (ПСА). В результате мы зачастую с опозданием диагностируем рак у больных, у которых могли бы обнаружить его на несколько лет раньше. Об этом свидетельствует тот факт, что почти половина мужчин в момент выявления РПЖ уже имеют местно-распространенную или даже метастатическую форму заболевания. Кстати, начиная с 80-х гг. прошлого столетия аналогичная ситуация отмечалась последовательно в Северной Америке, в государствах Северной, Западной, Южной Европы. В этих странах резкий подъем кривой заболеваемости вышел на плато после небольшого снижения показателей. Восточной Европе еще предстоит пройти этот путь. Кроме того, большое значение имеет и «постарение» мужской части населения, в т. ч. в России, поскольку РПЖ – болезнь преимущественно мужчин пожилого возраста.

**С.М.** – Существует мнение, что истинного роста количества заболевших в нашей стране нет, а имеющиеся показатели объясняют тем, что российские специалисты научились лучше распознавать РПЖ. Однако мы фиксируем и прирост числа умерших от РПЖ. Конечно, он не столь значительный, как в прежние времена, но, тем не менее, свидетельствует об истинном увеличении частоты заболеваний.

– Кто в первую очередь входит в группу риска? Поддерживаете ли Вы мнение ученых из Оксфорда о том, что высокие мужчины чаще болеют РПЖ? Согласно

проведенному ими исследованию риск этого заболевания увеличивается на 17–18% с каждыми 10 см роста или окружности талии.

**С.М.** – К сожалению, эта болезнь встречается у мужчин с различным конституциональным статусом. Поэтому система мероприятий по своевременному выявлению опухолевого процесса должна охватывать всех мужчин начиная с определенного возраста. Конечно, существуют особые группы мужчин, наиболее предрасположенные к РПЖ. Например, афроамериканцы, живущие в США, страдают им значительно чаще, чем люди европеоидной расы, причем заболевают в более молодом возрасте. Кроме того, по сравнению с белым населением болезнь протекает у них более агрессивно.

– Согласно одному из последних исследований австралийских ученых, препараты, прописываемые при астме, увеличивают риск развития рака простаты. В частности, мужчины, регулярно использующие стероидные ингаляции, на 40% имеют больше шансов развития рака. Согласны ли Вы с этим утверждением?

**И.Р.** – Кортикостероиды могут влиять на различные звенья иммунного ответа в организме, но какова должна быть длительность и частота их приема, чтобы оказать существенное влияние на противоопухолевый иммунитет и спровоцировать развитие опухолевого процесса, мы ответить сейчас не можем. Я только могу сказать, что в практике применения лекарственной противоопухолевой терапии мы часто используем кортикостероиды: либо для повышения противоопухолевого эффекта основных препаратов, либо для профилактики и лечения токсических проявлений. Что же касается болезней, при которых стероидные препараты жизненно необходимы, то я бы советовал больным не отказываться от назначений лечащего врача.

– С 1 января 2018 г. произойдут существенные изменения в диспансеризации нашего населения, включая онкологический скрининг. Коснутся ли они исследований, позволяющих выявить РПЖ?

**И.Р.** – Большое дело нельзя начать строго по звонку и завершить к определенному сроку. Москва была, пожалуй, первым городом в нашей стране, где в широком масштабе заработала система выявления РПЖ. Это

<sup>1</sup> Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017.

потребовало некоторой перестройки профессионального мышления организаторов здравоохранения, лабораторной службы, а также работы урологов, онкологов, морфологов и других специалистов. На сегодняшний день данная система внедрена в целом ряде регионов РФ, которые ее дополняют, исходя из своих особенностей (плотности населения, развития сети медицинских учреждений, наличия специалистов и т. д.). Следует отметить, что мы видим объективные результаты этой работы: в целом по стране число выявленных больных с локализованными формами РПЖ превысило 50%, а в некоторых регионах достигло 70%.

Конечно, эти показатели пока еще уступают лучшим мировым практикам, но они свидетельствуют о том, что движение осуществляется в правильном направлении.

**– Основным методом диагностики РПЖ сегодня является анализ крови на ПСА (простатический специфический антиген, который вырабатывает простата). В июле этого года губернатор Московской области Андрей Воробьев поручил включить анализ ПСА в программу областной диспансеризации. Поддерживаете ли Вы эту инициативу? Нужно ли ее распространить на другие российские регионы?**

**И.Р.** – В комплексе мероприятий по выявлению РПЖ анализ крови на ПСА играет существенную роль, поскольку позволяет заподозрить наличие опухолевого процесса. После этого пациент должен быть направлен на дальнейшее углубленное обследование с участием ряда специалистов, обладающих определенным опытом и располагающих необходимым диагностическим оборудованием. Как я уже говорил, регионы, поставившие и реализовавшие эту задачу, существенно продвинулись вперед.

**Начиная с 80-х годов прошлого столетия метод ПСА существенно изменил ситуацию, связанную со своевременным выявлением РПЖ. Я думаю, что внедрение данного маркера в клиническую практику является одним из самых значимых событий в онкоурологии**

**– Как известно, метод ПСА не всегда точен: его показатель чувствительности составляет порядка 50%. Ученые ИХБФМ СО РАН разработали новый диагностический алгоритм для выявления рака простаты, в основе которого лежит выделение из мочи экзосом и микровезикул и анализ их биохимического состава. То есть предлагается рассматривать количество определенных видов микроРНК во внеклеточных везикулах мочи пациентов. Насколько, по Вашему мнению, перспективен этот метод выявления РПЖ? Целесообразно ли при анализе использовать мочу, а не кровь?**

**С.М.** – ПСА не является специфическим опухолевым маркером, поэтому не следует пытаться выразить его

диагностическую значимость в процентах. Однако результаты его внедрения в медицинскую практику были настолько ощутимы, что сегодня мы говорим об эпохах «до ПСА» и «после ПСА». В настоящее время выявлены молекулярные формы ПСА, которые не требуют инвазивного забора материала для исследования. Изучаются другие белки и некоторые нуклеиновые субстанции, но до настоящего времени их специфичность и эффективность либо не является доказанной, либо они слишком дороги для массовых скрининговых программ. Надеюсь, что в ближайшем будущем мы получим новый диагностический продукт, который нас будет устраивать в большей степени, но это не уменьшает роль ПСА. Начиная с 80-х годов прошлого столетия этот метод существенно изменил ситуацию, связанную со своевременным выявлением РПЖ. Я думаю, что внедрение данного маркера в клиническую практику является одним из самых значимых событий в онкоурологии.

**– Расскажите, пожалуйста, о современных российских стандартах лечения рака предстательной железы. В какой степени они соответствуют международным стандартам?**

**И.Р.** – В РФ лечение РПЖ на всех стадиях развития заболевания в целом существенно не отличается от стран Европы и Северной Америки. В отдельных случаях регистрация новых препаратов, созданных зарубежными компаниями, в нашей стране может несколько запаздывать, но на определенном этапе мы их получаем и активно используем. В РФ рекомендации по лечению злокачественных новообразований обновляются ежегодно с обязательным учетом всех достижений мировой науки и практики. Что касается лечения РПЖ, то наши практикующие врачи – онкологи и урологи, а также организаторы здравоохранения ориентируются на рекомендации ассоциации химиотерапевтов (RUSSCO) и онкоурологов.

**– Каковы принципы лечения гормонально-зависимого РПЖ в настоящее время? Как эволюционировала терапия РПЖ со времени первого описания его гормональной зависимости?**

**С.М.** – В течение длительного времени лечение гормонально-зависимого РПЖ заключалось в терапии, направленной на снижение уровня тестостерона. Это могла быть хирургическая кастрация или медикаментозная андрогенная депривация с использованием одной из двух групп препаратов - агонистов или (реже) антагонистов ЛГРГ (лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона). Как дополнение к кастрации применяют антиандрогены – препараты, которые блокируют связь половых гормонов с андрогенным рецептором и тем самым замедляют прохождение сигнала на пролиферацию опухолевой клетки и усиливают эффект кастрационной терапии. В качестве самостоятельного вида лечения в монотерапии антиандрогены не рекомендованы к применению и назначаются только на фоне кастрационной терапии.

– В 2004 г. препарат из группы таксанов – доцетаксел стал основным цитостатическим агентом в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Какое место сегодня доцетаксел занимает в лечении метастатического кастрационно-резистентного РПЖ?

**И.Р.** – Действительно, в течение длительного времени ни один цитостатический препарат не показал своего значимого противоопухолевого эффекта при РПЖ. Только начиная с 2004 г., после завершения двух больших протокольных исследований по применению доцетаксела при метастатическом КРРПЖ (МКРРПЖ), было доказано его положительное влияние на общую выживаемость больных. Это позволило включить данный препарат в рекомендации по лечению КРРПЖ. До настоящего времени доцетаксел является единственным цитостатическим агентом в терапии первой линии лечения МКРРПЖ. Следует отметить, что уже в текущем десятилетии в РФ появилась возможность применения второго цитостатика также из группы таксанов – кабацитаксела. Этот препарат оказался эффективным во второй линии цитостатической терапии, т. е. уже после прогрессирования опухолевого процесса на фоне введения доцетаксела, что позволило еще больше увеличить продолжительность жизни больных.

– В практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) 2016 г. и рекомендации Европейской ассоциации урологов 2017 г. включен режим терапии пациентов на базе комбинации доцетаксела в дополнение к андрогенной депривационной терапии (АДТ). Каким пациентам показана данная схема лечения?

**С.М.** – Следует отметить, что цитостатическая и любая другая терапия при МКРРПЖ проводится обязательно в условиях андрогенной депривации. А ваш вопрос относится к лечению еще и гормонозависимого РПЖ. В течение почти двух лет мы успешно используем схему лечения, при которой на фоне кастрационной терапии уже в самом начале лечения рака простаты при наличии метастазов дополнительно назначается доцетаксел.

Целесообразность такого подхода на протяжении последних лет активно обсуждалась исследователями и врачами многих стран. Сторонники комбинированного использования гормональной и химиотерапии приводили 2 основных аргумента: ранняя элиминация андроген-независимых клеток приводит к более длительному ответу (ремиссии) на гормональную терапию; состояние некоторых больных, страдающих КРРПЖ, не позволяет провести химиотерапию.

Следует отметить, что в настоящее время закончились исследования по целесообразности применения гормональной терапии второй линии при сохранении чувствительности опухоли к кастрационной терапии, и, видимо, уже в ближайшее время этот лечебный прием может стать общепринятым, но сегодня мы используем комбинацию андрогенной депривации и химиотерапию доцетакселом.

– Какие последние клинические исследования (КИ) подтверждают эффективность этого метода?

**С.М.** – Эффективность такого подхода была доказана тремя крупными международными исследованиями, наиболее показательным из которых, на мой взгляд, является CHAARTED, в котором изучали эффективность химиотерапии доцетакселом в сочетании с АДТ у больных метастатическим РПЖ. В нем был проведен анализ результатов лечения почти 800 пациентов, одна половина из которых получала гормональную терапию (ГТ) и доцетаксел (6 курсов с периодичностью введения препарата 1 раз в 3 недели), а вторая – только ГТ. Последующее наблюдение заключалось в основном в оценке показателей безрецидивной выживаемости (т.е. времени до прогрессирования опухолевого процесса) и общей выживаемости больных. Учитывали также изменение уровня ПСА, время до биохимического рецидива, характер и выраженность побочных эффектов, переносимость лечения и качество жизни больных в течение первых 12 мес. терапии. Практически по всем параметрам доказана эффективность проводимого лечения у больных, которые получали цитостатик на фоне ГТ. Показатели общей выживаемости составили 57,6 и 44,0 мес. в группе комбинированного лечения и группе ГТ соответственно. Особенно впечатляющей оказалась разница в общей выживаемости у больных с высокой степенью распространенности метастатического процесса, которая достигла 17 мес. (комбинированная группа – 49,2 мес. и группа ГТ – 32,2 мес.). Переносимость проводимой терапии оказалась достаточно удовлетворительной в обеих группах.

Был сделан вывод о том, что комбинация стандартной ГТ и 6 курсов химиотерапии доцетакселом значительно улучшают общую выживаемость в сравнении с ГТ в монорежиме у больных с гормоночувствительным РПЖ.

Показанием к назначению комбинации ГТ и шести курсов химиотерапии может служить наличие метастатического РПЖ у каждого пациента, который может перенести лечение доцетакселом по состоянию своего здоровья. Еще раз повторяю, что особенно большую разницу в положительном эффекте при использовании этой комбинации мы получаем у больных с большим количеством метастазов и при более злокачественных, агрессивных формах опухоли. После завершения шести курсов доцетаксела мы оставляем пациенту только кастрационную терапию и продолжаем её длительное время.

**И.Р.** – В отдельных случаях при хорошей переносимости доцетаксела мы продолжаем химиотерапию на фоне андрогенной депривации до 9 курсов – это допущено и в уже обсуждаемом нами исследовании CHAARTED. Создается впечатление, что этим лечебным приемом мы можем улучшить результаты лечения и в еще большей степени отодвинуть время наступления кастрационной резистентности.

В нашей практической работе мы чаще всего используем генерические формы доцетаксела (например, таутакс). В инструкции по применению этих препаратов

не указаны показания к лечению гормончувствительного РПЖ, поскольку этот документ был написан задолго до того, как появилась методика, но пусть это не останавливает врачей-химиотерапевтов, поскольку у нас нет оснований разделять лекарственные формы доцетаксела по различным клиническим ситуациям его практического применения в зависимости от торгового наименования.

**– Можно ли использовать доцетаксел при кастрационной резистентности, если на первом этапе больной уже получал этот препарат.**

**С.М.** – Можно, если состояние больного позволяет провести это лечение, и прошло достаточное количество времени (обычно около года) после его отмены. Кстати, к лечению доцетакселом можно возвращаться повторно после длительного применения абиратерона ацетата или энзолутамида. Дозировка препарата во всех случаях одинакова – 75 мг на 1 кв. м поверхности тела один раз в 3 недели на фоне преднизолона. Значительно реже используются чуть менее токсичная, но и чуть менее эффективная схема с еженедельным введением препарата по 30 мг на 1 кв. м.

**После завершения двух больших протокольных исследований по применению доцетаксела при мКРРПЖ было доказано его положительное влияние на общую выживаемость, что позволило включить данный препарат в рекомендации по лечению КРРПЖ. До настоящего времени доцетаксел является единственным цитостатическим агентом в терапии первой линии лечения мКРРПЖ**

**– Ведутся ли сегодня исследования по поиску новых подходов к лечению РПЖ? На что они направлены?**

**И.Р.** – Почему только поиск новых подходов? Некоторые новые ЛС уже зарегистрированы и активно используются. У нас уже есть 2 зарегистрированных и применяемых в клинике лекарственных препарата, действие которых основано на влиянии на так называемую андрогенную ось (мы их уже упоминали). Их механизм действия также связан либо с более глубоким подавлением синтеза тестостерона в организме больного (в т. ч. и синтезируемым непосредственно опухолевой клеткой из холестерина), либо с препятствием к поступлению андрогенного рецептора в ядро опухолевой клетки и взаимодействия с ее генетическим аппаратом.

В многоцентровых КИ показаны возможности увеличения продолжительности жизни больных с кастрационно-резистентным РПЖ, как до применения цитостатической терапии, так и после – в случае ее недостаточной эффективности. Эти препараты в той или иной мере доступны и нашим больным.

Эти препараты мы применяем либо сразу после регистрации у пациента кастрационной резистентности, либо

назначаем сначала химиотерапию, а уже после того, как доцетаксел перестал оказывать свой лечебный эффект, переходим на один из этих препаратов.

До настоящего времени четко не определен вопрос о последовательности применения доцетаксела и гормональной терапии второй линии (абиратерона ацетат или энзолутаид). Считается, что если период ответа на кастрационную терапию был достаточно длительным – более 14–16 мес., то вероятность положительного ответа на применение ГТ второй линии будет выше. Если период ответа на кастрационную терапию был короче, агрессивность опухолевого роста выше, если имеются боли, обусловленные метастазами, и есть необходимость получить быстрый ответ на лечение, то предпочтительнее использовать химиотерапию доцетакселом.

Уже в ближайшее время в нашей стране будет зарегистрирован лекарственный агент на основе радия 223 – изотопа, который избирательно накапливается в костных метастазах и повреждает находящиеся там опухолевые клетки, – принципиально новый вариант таргетной противоопухолевой терапии.

**– Какой Вы видите терапию будущего?**

**И.Р.** – Онкологическая наука и практика не стоят на месте, и в течение последних лет появилось и активно развивается новое направление системного лечения злокачественных опухолей – иммунотерапия. Создание новых препаратов в этой области стало возможным после получения новых данных о белках, вовлеченных в механизмы противоопухолевого иммунитета в организме человека и животных. Теоретические изыскания, подтвержденные лабораторными, экспериментальными и клиническими исследованиями, позволили создать целый ряд препаратов, принципиально отличающихся от всех предыдущих противоопухолевых агентов.

Некоторые из них уже одобрены и внедрены в клиническую практику за рубежом и в нашей стране. Но они, успешно применяясь в терапии различных онкологических заболеваний, не предназначены для лечения РПЖ. Между тем работа, направленная на существенное улучшение прогноза больных РПЖ, не прекращается.

**С.М.** – К сожалению, серьезных результатов в расширении возможностей иммунотерапии РПЖ пока не достигнуто (за исключением лишь одной вакцины, которая разрешена к применению только в США и, честно говоря, не обладает значимым эффектом). Продолжается поиск более эффективных вакцин. Хочется надеяться, что период ожидания будет недолгим, и тот прорыв в онкологии, который связан с иммунотерапией, коснется и РПЖ. Очень ждем чего-то нового в цитостатической и гормональной терапии РПЖ, и основания для этих ожиданий есть.



Беседовала Ирина ШИРОКОВА