

Гормонорефрактерный и метастатический рак предстательной железы, актуальные вопросы современной терапии

Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Иванов С.А., Фастовец С.В., ФГУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздравсоцразвития России, г. Москва

Резюме

Существующие методы терапии ограничены доступностью, недостаточной эффективностью и токсичностью. Отсутствие обоснованности лечения может повлиять на уверенность клиницистов в их необходимости и адекватности. При гормонорефрактерном раке простаты вопросы выбора, начала и продолжительности химиотерапии приводит к нехватке ясности для клиницистов. Наконец, токсичность - главная проблема, связанная со всеми существующими методиками лечения рака простаты, особенно в этой непростой группе больных. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения с лучшей переносимостью, с минимальным воздействием на качество жизни больных с метастазами в костях.

Ключевые слова: гормонорефрактерный рак предстательной железы, гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия.

Hormone-refractory and metastatic prostate cancer, topical issues of modern therapy.

Pavlov, Andrey Y., Gafanov Rustem A., Ivanov Sergey A., Fastovets Sergey V.

Federal State Establishment “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russian Health and Social Development Ministry”, Moscow

Summary

Existing therapies are limited availability, lack of efficacy and toxicity. Lack of validity of the treatment can affect clinicians' confidence in their necessity and appropriateness. When hormone-refractory prostate cancer, issues of choice, onset and duration of chemotherapy leads to a lack of clarity for clinicians. Finally, the toxicity - the main problem with all existing methods of treatment for prostate cancer, especially in this difficult group of patients. Requires a further search of new treatments with better tolerability, with minimal impact on the quality of life in patients with metastases to the bones.

Keywords: hormone-refractory cancer prostate, hormonal therapy, chemotherapy, radiation therapy.

Оглавление:

Введение

Ограничения методов терапии

Лечение пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы без метастазов

Лечение гормонорезистентного рака простаты с метастазами

Заключение

Список литературы

Введение

Рак простаты является важной проблемой мужского населения старшего возраста. Количество впервые выявленных случаев рака предстательной железы (РПЖ) с каждым годом увеличивается. В мире ежегодно выявляется до 396 тысяч случаев

РПЖ, что составляет около 9% от общей онкологической заболеваемости мужчин (1). В структуре онкологических заболеваний во многих развитых странах РПЖ стабильно занимает 1-3 место.

В России в 2006 году зарегистрировано 18092 новых случаев РПЖ, причем заболеваемость составила 21,4 на 100000 мужского населения. На долю опухолей предстательной железы приходится 8,2% от всех злокачественных новообразований у мужчин, занимая 3-е место, после рака легкого, желудка. По величине прироста показателя заболеваемости в России за период 1996-2006 г. РПЖ занял 1-е место (128,26%). Смертность от РПЖ составила 10,08 на 100 тыс. мужского населения. Столь широкое распространение РПЖ ставит это заболевание в ряд наиболее важных социальных проблем современности (2).

Локализованная форма РПЖ встречается в 37,6% случаев, местно-распространенная форма в 38,2% случаев, метастатический рак выявляется в 24,2%. Таким образом, приблизительно четверти пациентам в качестве основного лечения может быть предложена гормоно- или химиотерапия.

РПЖ - гетерогенное заболевание, требующее всесторонний подход и применение различных методов лечения. Ресурс антиандрогенной терапии (ААТ) у больных метастатическим раком простаты ограничен и составляет около 18-24 месяца, а существующие методы терапии заставляют врачей, занимающихся этой непростой проблемой, постоянно выбирать между токсичностью и одновременно необходимостью терапии. Имеются определенные успехи лечения РПЖ на стадии локализованного процесса, в руках опытного хирурга радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения. На современном этапе требуются альтернативные способы терапии при распространенной и метастатической стадиях.

Большинство больных РПЖ начинают прогрессировать на фоне антиандрогенного лечения и их заболевание с течением времени принимает гормонорезистентную форму. Определение простатспецифического антигена (ПСА) выявило множество пациентов, у которых отмечалось бессимптомное течение гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРРПЖ). К сожалению, не все пациенты могут быть пролечены доступными в настоящее время препаратами в связи с их токсичностью и доступностью. В таких случаях, кастрационная терапия, часто является эталоном лечения. Далее большинство пациентов получает вторую линию гормональной терапии, несмотря на сопутствующую токсичность и отсутствие данных подтверждающих ее эффективность. В настоящее время нет стандартов терапии при метастатическом ГРРПЖ, при этом во многих странах мира доцетаксел принят на вооружение именно при этой стадии РПЖ. Многие считают, что наблюдаемое увеличение общей выживаемости (2,4 месяца) является максимальным, а проведение такого лечения сопряжено с высокой токсичностью. Неясными остаются также вопросы относительно времени начала и продолжительности терапии доцетакселом. Очевидно, что необходима разработка новых, хорошо переносимых, эффективных методов лечения для лечения ГРРПЖ. В настоящее время ведутся исследования в этом направлении.

Ограничения методов терапии

Существует несколько методик ААТ, таких как: двусторонняя орхэктомия, -химическая кастрация аналогами ЛГРГ, стероидная или нестероидная блокада андрогенов [3]. Руководство Американского Общества Клинических Онкологов (ASCO) рекомендует ААТ как терапию первой линии при метастатическом процессе, и это, также, широко используется при других стадиях рака простаты [3,4]. Несмотря на ее пользу, проведение ААТ связано с множеством побочных эффектов: приливы, эректильная дисфункция, снижение плотности костной ткани, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Эти побочные эффекты, вместе с

проявлениями болезни и ее прогрессированием, усложняют назначение ААТ всем больным. Варианты дальнейшей терапии могут широко варьировать в зависимости от опыта, знания, и предпочтений врача[9].

Некоторые врачи склонны к проведению динамического наблюдения пациентов с бессимптомной формой неметастатического процесса [10]. В связи с этим было проведено множество рандомизированных исследований. Так Европейская Организация по Исследованию и Лечению Рака EORTC 30891 и SAKK 08/88 изучило 2 группы пациентов. В первой группе пациенты сразу получали ААТ, во второй – отсроченно. В первой группе отмечалось увеличение показателя выживаемости без симптомов прогрессирования по сравнению со второй группой. При этом, медиана времени до появления первых признаков метастазов в группе получающих незамедлительную ААТ была выше. Однако, гинекомастия развивалась в группе с незамедлительной ААТ в 68.8 % против 7.6 % в группе с отсроченной ААТ, как и боль в груди в 73.6 % против 7.6 %. Был также проведен мета-анализ этих и многих других исследований MRC [11], VACURG [12], EORTC 30846 [13], ECOG [14], выявлено, что незамедлительная ААТ пациентов после установки диагноза, не подразумевает существенного преимущества выживаемости, относительно группы которой проводилась ААТ при появлении первых симптомов [3]. Важно, что ни одно из испытаний не включало прогностических факторов, которые ныне используются, при принятии решения. Наиболее значимым из них является время удвоения ПСА (PSA DT), хотя PSA DT показывает общую выживаемость, специфическую выживаемость, и время до развития метастатического поражения [15,16].

Лечение пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы без метастазов

Медиана эффективности ААТ составляет 18-24 месяцев, после чего болезнь переходит в гормонорезистентную форму. Сегодня, гормонорезистентность устанавливается при повышении уровня ПСА во время или после ААТ при кастрационном уровне сывороточного тестостерона. В результате более раннего обнаружения, мы имеем несколько форм ГРПЖ. Методы лечения, используемые для - лечения метастатического процесса, не совсем подходят для лечения пациентов, которые имеют бессимптомное течение заболевания. Здесь, также нет никаких общепринятых стандартов лечения бессимптомного ГРПЖ, а существующее ныне лечение значительно отличается среди больниц, врачей – специалистов и пациентов.

Некоторые врачи рекомендуют проводить выжидательную тактику, особенно пожилым пациентам, что зачастую объясняют наличием сопутствующей патологии и низким риском развития метастазов РПЖ, а также низкой эффективностью существующих методов лечения [9]. Иногда, такая тактика может быть неприемлема из-за обеспокоенности пациента "бездействием", и лечение проводится, несмотря на потенциальные побочные эффекты и ограниченную эффективность.

Вторая линия гормональной терапии широко используется для лечения пациентов локализованным ГРПЖ.[17-20]. Она проводится пациентам, которым ранее не проводилась максимальная андрогенная блокада (МАБ), с использованием комбинации агонистов ЛГРГ и антиандрогенов [21]. И лишь малая часть пациентов, имела небольшое преимущество по показателю выживаемости при высокой стоимости лечения и токсичности препаратов. При отсутствии эффективности антиандрогенной блокады проводят эстрогенотерапию, терапию супрессорами надпочечников или кортикостероидами. Показано, что эстрогены (диэтилстильбэстрол), снижают уровень ПСА, секрецию ЛГРГ, таким образом, снижают уровень тестостерона. Снижение ПСА было на 43-80 %. Однако, терапия эстрогенами связана с существенной токсичностью, оказываемой на сердечно-сосудистую систему вплоть до инфаркта миокарда и эмболии легочных артерий. Супрессоры надпочечников могут использоваться для контроля

выработки стероидных гормонов в яичках и надпочечниках. Так кетоконазол и аминоглутетимид в комбинации с кортикостероидами и прекращением антиандрогенной терапии продемонстрировали снижение уровня ПСА, при высокой токсичности и побочных явлений в виде желудочно-кишечных нарушений, слабости и нарушении функции печени.

Пациенты, получающие преднизон или дексаметазон, также отмечали снижение уровня ПСА и уменьшение проявлений заболевания [24]. При развитии серьезных побочных эффектов (Аддисоновый криз) лечение кортикостероидами прекращалось.

Крупные, рандомизированные испытания обязаны объяснять необходимость проведения второй линии гормонотерапии при местнораспространенном раке простаты. Все эти методы лечения связаны с токсичностью, которая ограничивает их потенциал. Очевидно, что требуются новые методы лечения пациентов с метастатическим ГРПЖ, с бессимптомным течением, которые будут доступны для лечения с минимальным воздействием на качество жизни.

Лечение гормонорезистентного рака простаты с метастазами

Несмотря на нехватку рандомизированных исследований, антиандрогенная терапия является стандартом лечения пациентов с метастатическим ГРПЖ до развития гормонорезистентности. Два главных рандомизированных исследования, TAx327 и SWOG 99-16, продемонстрировали увеличение выживаемости пациентов с метастатическим ГРПЖ, получающих лечение доцетакселом [22,23], таким образом химиотерапию можно рассматривать, как терапию первой линии после развития гормонорезистентности в случаях, где соматическое состояние пациента позволяет ее проводить. Исследование TAx327 продемонстрировало, что лечение доцетакселом с периодичностью в 21 день имеет преимущество перед митоксантроном. Кроме того, было продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов с метастатическим ГРПЖ. Результаты этих исследований привели к одобрению схемы лечения метастатического ГРПЖ доцетаксел + преднизон во многих странах.

Несмотря на всеобщее признание схемы лечения доцетакселом, увеличение показателя медианы общей выживаемости составило только 2,4 месяца, которое некоторые специалисты считают недостаточным. К минусам терапии относится необходимость посещения больницы, что увеличивает стоимость лечения, хотя это может быть оправдано из-за высокой токсичности лечения. Два ключевых вопроса в схеме лечения с использованием таксотера остаются без ответа. Во-первых, время начала химиотерапии. В настоящее время мало данных терапевтической эффективности ранней терапии проводимой доцетакселом, то есть после повышения уровня ПСА, но до появления метастатических очагов. Во-вторых, длительность терапии доцетакселом, учитывая ограниченную переносимость терапии. Дальнейшие исследования направлены на решение этих важных вопросов.

Существует также паллиативная терапия, направленная на облегчение симптомов ГРПЖ. В основном боль при раке простаты исходит из костей, где формирование метастазов приводит к существенному дискомфорту. Бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту, продемонстрировали существенное уменьшение интенсивности боли в костях и предотвращение костных осложнений (патологические переломы и т.п.) у пациентов с метастатическим ГРПЖ. Дистанционная лучевая терапия также может обеспечить снижение болевого синдрома, но требуются повторные курсы при системном распространении болезни. Другой вид симптоматической терапии при ГРПЖ – системная лучевая терапия (радиоизотопная). Стронций-89 хлорид является радиоизотопом бета-излучения, который может уменьшить боль в костях у 70 % пациентов. Но, раннее использование

может повлиять на возможность последующей химиотерапии в связи с возможной миелосупрессией [25].

В настоящее время проводятся исследования для разработки нового режима лечения доцетакселом в комбинации с другими агентами при метастатическом ГРПЖ. Изучаются следующие методы лечения: иммунотерапия, антиандрогены повышенной активности, вакциноterapia и таргетная терапия.

Заключение

В настоящее время лечение больных раком простаты сложно и весьма неоднозначно. Недостаточная ясность наиболее эффективного метода лечения для каждой стадии болезни доказывает лишь то, что в настоящее время нет единых стандартов лечения для большинства пациентов. Нехватка предсказуемости - результатов лечения означает, что пациентам дают множество вариантов лечения, но не дают рекомендаций, какой метод будет самым эффективным. Сталкиваясь с этой дилемой, пациенты зачастую принимают более агрессивный вариант терапии для того, чтобы чувствовать, что они "что-то делают" для борьбы с заболеванием. Врачи должны информировать и поддерживать своих пациентов при принятии решения.

Существующие методы терапии ограничены доступностью, недостаточной эффективностью и токсичностью. Отсутствие обоснованности лечения может повлиять на уверенность клиницистов в их необходимости и адекватности. При ГРПЖ вопросы выбора, начала и продолжительности химиотерапии приводит к нехватке ясности для клиницистов. Низкая эффективность существующих препаратов, также, является существенной проблемой, ограничивающей эффективность лечения ГРПЖ. Хотя доцетаксел является общепринятым препаратом в лечении метастатического РПЖ, ведутся споры о недостаточном повышении показателя общей выживаемости. Наконец, токсичность - главная проблема, связанная со всеми существующими методиками лечения рака простаты, особенно в этой непростой группе больных. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения с лучшей переносимостью, с минимальным воздействием на качество жизни больных ГРПЖ и пациентов с метастазами в костях.

Список литературы:

1. Бухаркин Б.В. // Гормональное лечение местнораспространенного и диссеминированного РПЖ // в кн. под. ред. проф. Б.П. Матвеева "Клиническая онкоурология". - Москва. - 2003. - с. 560-563.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006г. // М.2006. - С. 7-10; 100-102.
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
4. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2007 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-605.
5. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario practice guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5313-8.
6. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493-500.

7. Bylow K, Mohile SG, Stadler WM, Dale W. Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer?: a conceptual review. *Cancer* 2007;110:2604-13.
8. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:24-34.
9. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:981-9
10. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9.
11. Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:217-22.
12. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-30.
13. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—a phase III study. *J Urol* 2004;172: 923-7.
14. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-8.
15. Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:605-13.
16. Kim-Sing C, Pickles T. Intervention after PSA failure: examination of intervention time and subsequent outcomes from a prospective patient database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:463-9.
17. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-60.
18. Wilkinson S, Chodak G. An evaluation of intermediate dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:581-4.
19. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995;76:1428-34.
20. Kruit WH, Stoter G, Klijn JG. Effect of combination therapy with aminoglutethimide and hydrocortisone on prostate-specific antigen response in metastatic prostate cancer refractory to standard endocrine therapy. *Anticancer Drugs* 2004;15:843-7.
21. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B. Long-term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer. *Mol Urol* 1999;3:217-26.
22. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
23. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
24. Heng DY, Chi KN. Prednisone monotherapy in asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Can J Urol* 2006;13:3335-9.
25. Tu SM, Lin SH. Current trials using bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer J* 2008;14:35-9.