

Lymphoma. 2006; Nov;47(11): P. 2282–2288.

84. Voss P., Siems W. Clinical oxidation parameters of aging // Free Radic Res. 2006; Dec;40(12): P. 1339–1349.

85. Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R. et al. Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk // Am J Clin Nutr. 2006 Oct;84(4): P. 929–935.

86. Whitehead V.M. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children // Br J Haematol. P. 2006; Jul;134(2): P. 125–136.

87. Wright J.M. Oral precancerous lesions and conditions // Semin Dermatol. 1994; Jun;13(2): P. 125–131.

88. Wright T.I., Spencer J.M., Flowers F.P. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer // J Am Acad Dermatol. 2006; Jun;54(6): P. 933–946.

89. Wu K.L., Beksac M., van Droogenbroeck J., Amadori S. et al. Phase II multicenter study of arsenic trioxide, ascorbic acid and dexamethasone in

patients with relapsed or refractory multiple myeloma // Haematologica. 2006; Dec;91(12): P. 1722–1723.

90. Wu S., Ren J. Benfotiamine alleviates diabetes-induced cerebral oxidative damage independent of advanced glycation end-product, tissue factor and TNF-alpha // Neurosci Lett. 2006; Feb 13;394(2): P. 158–162.

91. Xu W.H., Dai Q., Xiang Y.B., Zhao G.M. et al. Nutritional factors in relation to endometrial cancer: A report from a population-based case-control study in Shanghai, China // Int J Cancer. 2007; Jan 17; [PubMed – индексированный для MEDLINE in press].

92. You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions // J Natl Cancer Inst. 2006; Jul 19;98(14): P. 974–983.

Аналоги соматостатина продолженного действия в практической онкологии

С.Л. Гуторов

ГУ Российский онкологический
научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

В современной онкологической практике аналоги соматостатина успешно применяют при опухолях островкового аппарата поджелудочной железы, медуллярном раке щитовидной железы, злокачественном карциноиде, секретирующем нейроэндокринном раке. Симптоматический эффект лечения випом, глюкагоном и инсулином достигает 65–85 %. При секретирующих карциноидных опухолях клинические и биохимические эффекты реализуются более чем в 70 % случаев. При этом значимо уменьшается степень выраженности приливов, диареи, боли в животе, бронхоспазма, тремора и белковой недостаточности. Аналоги соматостатина не только контролируют темпы опухолевого роста, но и значимо снижают риск развития карциноидных кризов, специфического фиброза брюшины и лёгких, поражений сердца. Прямым показанием является профилактика и лечение карциноидного синдрома [1, 2]. Помимо этого аналоги соматостатина включены в алгоритм лечения рефрактерной к лоперамиду диареи, возникающей как осложнение химиотерапии.

В данном обзоре предпринята попытка анализа некоторых других, возможно, перспективных направлений лечения онкологических больных продолженного действия аналогов соматостатина.

Механизм действия аналогов соматостатина основан на ингибировании повышенной секреции пептидов и серотонина, продуцируемых эндокринной системой гипофиза и желудочно-кишечного тракта. В результате снижается моторика последнего, суживаются сосуды брюшной полости; описано его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Установлено взаимодействие с факторами роста, антипролиферативный и антиангиогенный эффекты [3].

Аналоги соматостатина снижают выраженность симптомов кишечной непроходимости, включая тошноту и рвоту. В хирургической практике их назначают для предотвращения и остановки кровотечения; в качестве средства профилактики гастроинтестинальных свищей. Описаны случаи успешного применения при гуморальной гиперкальциемии. Эти свойства могут быть реализованы в симптоматическом и паллиативном лечении онкологических больных; при возникновении осложнений химиотерапии, включая кровотечения, диарею, рефрактерную к бифосфонатам гиперкальцемию и др. [4].

Аналоги соматостатина назначают для остановки кровотечения и профилактики его рецидива из варикозно расширенных вен пищевода у больных с различными поражениями печени. Подобная ситуация может возникать при массивном метастатическом поражении печени (рака молочной железы, желудка, прямой и толстой кишки и др.). Высокий риск кровотечения является одним из прямых противопоказаний к проведению химиотерапии. Введение аналогов соматостатина может существенно снизить риск, что увеличивает шансы безопасно провести лечение цитостатиками, что особенно важно у первичных больных. Учитывая небольшие перспективы быстрой регрессии опухоли и связанной с ней разгрузкой бассейна воротной вены, более целесообразно применение депот-формы аналогов соматостатина.

Аналоги соматостатина эффективны при желудочном кровотечении, что имеет реальные перспективы при одновременном применении с химиотерапией диссеминированного рака желудка. Их введение на фоне эффективных цитостатиков (Доцетаксела, Оксалиплатина, производных 5-Фторурацила и др.) может не только уменьшить клинические проявления болезни, но и значимо снизить риски осложнений лечения, в первую очередь – за счёт предотвращения кровотечения и связанной с ним анемии [5, 6]. Помимо этого, описанное в предклинических исследованиях ингибирование неоангиогенеза теоретически может позитивно повлиять на клиническую эффективность и отдалённые результаты химиотерапии.

Опубликованы данные, где при метастазах в печень (рак толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, лёгкого) аналог соматостатина продолженного действия существенно снижал выраженность слабости, болевого синдрома, бессонницы, потери аппетита, улучшая общее состояние больного. В этом исследовании применяли продолженную форму соматостатина – 20 мг в 1-й день, со 2-го по 14-й дни больные получали аналог соматостатина 0,5 мг три раза в день. Авторы показали, что аналог соматостатина длительного действия может быть хорошей альтернативой только симптоматическому лечению в терминальной стадии болезни [7].

Наличие или развитие частичной кишечной непроходимости обычно является противопоказанием для проведения химиотерапии, существенно лимитирует возможности лечения, в особенности у первичных больных. При анализе литературы найден ряд данных, на наш взгляд, свидетельствующих о некоторых перспективах преодоления этой ситуации в неоперабельных случаях. Известно, что при рецидиве рака яичников симптомы нарушения пассажа по кишке имеются примерно у 40 % больных. При диссеминированном раке яичников, осложнённом хронической незавершённой кишечной непроходимостью, при невозможности хирургического лечения, назначали пролонгированную форму аналога соматостатина. Было продемонстрировано существенное уменьшение выраженности симптомов непроходимости, включая тошноту и рвоту [8].

В другом исследовании при симптомах хронической или интермиттирующей кишечной непроходимости, в неоперабельных случаях, для быстрого достижения терапевтического уровня вводили аналог соматостатина 0,1 мг три раза в день в течение двух недель и одновременно его пролонгированную форму в дозе 30 мг ежемесячно. Лечение получили 13 больных, у троих был достигнут хороший симптоматический эффект, минимальный – у двоих больных. Выраженность симптомов не усугублялась у 4, и у 4 больных было отмечено нарастание обструкции кишки на фоне лечения. В случаях успеха или стабилизации больные получали аналог соматостатина пролонгированного действия в течение 9 месяцев (!). Случаев серьёзных осложнений лечения не было [9, 10].

У неподлежащих хирургическому лечению больных, при интермиттирующей кишечной непроходимости как следствия диссеминированной опухоли, был продемонстрирован быстрый симптоматический эффект комбинации аналога соматостатина, метоклопромида и других симптоматических средств. Прекращение тошноты и рвоты, улучшение пассажа по кишечной трубке было отмечено уже в первые пять дней лечения у 14 из 15 больных. Существенно облегчающий симптомы болезни лечебный эффект наблюдали вплоть до гибели пациентов [11].

У 67 неоперабельных больных с первичной локализацией опухоли в желудочно-кишечном тракте и органах малого таза, осложнённой незавершённой кишечной непроходимостью, было проведено или только симптоматическое лечение, или введение аналога соматостатина (600–800 мкг/сут) в комбинации с хлорпромазином (15–25 мг/сут). Последнее достоверно улучшало качество жизни больных в сравнении со стандартными симптоматическими средствами [12]. Эти результаты были воспроизведены группой японских авторов, получивших выраженный симптоматический эффект аналогов соматостатина при кишечной непроходимости у не подлежащих хирургическому лечению онкологических больных [13].

Найдено сообщение о случае успешного применения аналога соматостатина при незавершённой неоперабельной кишечной непроходимости вследствие рецидива опухоли ободочной кишки с метастазами по брюшине у 12-летнего ребёнка. Больному не проводилась химиотерапия, и на фоне введения аналогов соматостатина существенно снизились симптомы кишечной непроходимости, восстановился аппетит. Достигнутый симптоматический эффект позволил находиться ребёнку последние два месяца жизни дома без тошноты и рвоты [14].

Таким образом, аналоги соматостатина, в особенности его пролонгированные формы, резонно применять для коррекции симптомов кишечной

непроходимости у онкологических больных в неподлежащих хирургическому лечению случаях. При достижении лечебного эффекта, особенно у первичных больных, открываются дополнительные возможности для проведения потенциально эффективной химиотерапии.

В последнее время интенсивно изучается роль аналогов соматостатина в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы. Приведены предварительные результаты рандомизированного исследования, где 37 больных на фоне андрогенной блокады получали аналог соматостатина пролонгированного действия 20 мг в/м каждые 28 дней и дексаметазон (4 мг внутрь ежедневно 30 дней, затем 1 мг внутрь постоянно) и Золендронат 4 мг каждые 28 дней. В контрольной группе назначали только Золендронат. Частичный эффект (объективный или снижение ПСА ≥ 50 %) был достигнут у 13 из 20 больных, получивших комбинацию, и отсутствовал при лечении только Золендронатом. Введение аналога соматостатина приводило к достоверному увеличению времени до прогрессирования (7,0 против 1,0 мес., $p < 0,0001$), медианы общей выживаемости (12,0 против 9,0 мес., $p = 0,0027$) и медианы времени отсутствия болевого синдрома (более 14 мес. против 4 мес., $p = 0,00001$) [15, 16].

При гормонорезистентном раке простаты выполнено сравнение лечебных эффектов химиотерапии и аналога соматостатина. На фоне орхэктомии или введения Гозерелина 40 больных были разделены на две группы. В первой 20 больных получали Эстрамустин 140 мг три раза в день и Вепезид 100 мг внутрь ежедневно в течение трёх недель. Во второй (18 больных) – вводили аналог соматостатина пролонгированного действия 30 мг в/м каждые 14 дней и дексаметазон 4 мг/сут – 30 дней, затем 1 мг/сут постоянно. Снижение уровня ПСА более 50 % наблюдали в 45 % и 44 % в первой и второй группах соответственно. Частичный эффект был достигнут в 29 и 30 % случаев. Не было разницы в частоте достижения симптоматического эффекта. Гематологическая токсичность наблюдалась только в первой группе (80 % случаев), умеренное повышение глюкозы крови – только во второй (22 %). Одинаковы были и медианы выживаемости – 19 и 18 месяцев соответственно [17].

При метастазах гормонорезистентного рака простаты комбинация производного эстрадиола и аналога соматостатина может повторно вызвать объективный клинический эффект. При стадии D₃ с метастазами в кости больные, ранее имевшие эффект комбинированной андрогенной блокады, получали этинилэстрадиол (ethinylestradiol) 1 мг/сут и аналог соматостатина пролонгированного действия 73,9 мг каждые 4 недели. Эффект (снижение ПСА более 50 %) был достигнут у 9 из 10 больных. Все пациенты отмечали значительное и стабильное снижение болевого синдрома (медиана длительности 17,5 мес.), улучшение общего статуса (медиана длительности 18 мес.) без значимых побочных эффектов терапии [18].

Резюмируя, можно отметить, что при гормонорезистентном раке простаты (D₃) стандартная андрогенная абляция вместе с аналогами соматостатина и дексаметазоном имеет приемлемый профиль переносимости и позволяет достичь объективный и паллиативный эффекты более чем в 50 % случаев. Учитывая небольшое число наблюдений в приведённых исследованиях, полученные результаты необходимо оценивать только как предварительные.

Таким образом, применение аналогов соматостатина, его пролонгированных форм целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии, что открывает дополнительные возможнос-

ти лекарственного лечения онкологических больных. В заключение необходимо отметить, что выход на рынок отечественного депонированного аналога соматостатина (Октреотид-Депо производства компании Фарм-Синтез), значительно более доступного с точки зрения ценового фактора, существенно расширяет возможности их назначения в практической медицине.

Литература

1. Saltz L., Trochanowski B., Buckley M. et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors // *Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 244–248.
2. Bajetta E., Carnagi C., Ferrari L. et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // *Digest*. 1996. Vol. 57 (Suppl. 1). P. 72–77.
3. Jia W.D., Xu G.L., Sun H.C., et al. Effect of octreotide on angiogenesis induced by hepatocellular carcinoma in vivo // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003 Aug; 2(3):404–9.
4. Peter J. Gilbar, B. Pharm. The role of octreotide in symptom management in oncology and palliative care // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2000, Vol. 6, № 3, 81–91.
5. Tamagno G., Mioni R., De Carlo E., et al. Effects of a somatostatin analogue in occult gastrointestinal bleeding: a case report // *Dig Liver Dis*. 2004 Dec;36(12):843–6.
6. Sanaka M., Yamamoto T., Kawakami T., et al. Octreotide for palliative treatment of bleeding from unresectable gastric cancer // *Hepatogastroenterology*. 2005 Jul-Aug;52(64):2.
7. Pisteveu-Gombaki K., Eleftheriadis N., Plataniotis G.A., et al. Octreotide for palliative treatment of hepatic metastases from non-neuroendocrine primary tumours: evaluation of quality of life using the EORTC QLQ-C30 questionnaire // *Palliat Med*. 2003 Apr; 17(3):257–62.
8. Mangili G., Aletti G., Frigerio L., et al. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis // *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Sep-Oct;15(5):830–5.
9. Matulonis U., Krasner C., Atkinson T., et al. Long-acting octreotide for the

treatment of symptoms of bowel obstruction and intermittent obstruction in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004, Vol. 22, № 14S (July 15 Supplement), 5148.

10. Matulonis U., Seiden M., Roche M., et al. Long-Acting Octreotide for the Treatment and Symptomatic Relief of Bowel Obstruction in Advanced Ovarian Cancer // *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005 Volume 30, Issue 6, Pages 563–569.

11. Mercadante S., Ferrera P., Villari P., et al. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction // *J Pain Symptom Manage*. 2004 Oct; 28(4): 412–6.

12. Mystakidou K., Tsilika E., Kalaidopoulou O., et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial // *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr; 22(2B): 1187–92.

13. Shima Y., Yamaguchi K., Miyata Y., et al. [A clinical study using octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction in a terminally ill cancer patient] *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004 Sep;31(9):1377–82.

14. Watanabe H., Inoue Y., Uchida K., et al. Octreotide improved the quality of life in a child with malignant bowel obstruction caused by peritoneal dissemination of colon cancer // *J Pediatr Surg*. 2007 Jan; 42(1):259–60.

15. Koutsilieris M., Mitsiades C.S., Bogdanos J., et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D₃ prostate cancer patients with bone metastases // *Clin Cancer Res*. 2004 Jul 1;10(13):4398–405.

16. Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D., et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct; 26(5B):3693–700.

17. Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D., et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study // *Urology*. 2004 Jan;63(1):120–5.

18. Di Silverio F., Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer // *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1812–6.

Туберкулёз мутирует и распространяется по планете

Новая смертельная форма туберкулёза, распространяющаяся по Южной Африке, в настоящее время выявлена и в богатых странах Европы, а также в Канаде и США. Об этом говорится в отчёте ВОЗ, опубликованном 22 марта.

Большой процент африканского населения, страдающего от СПИДа, представляет особую опасность, являясь носителями мутации туберкулёза, именуемой XDR-TB, которая характеризуется высокой сопротивляемостью к различного рода лекарственным препаратам. Эта форма туберкулёза была зафиксирована в 35 странах мира, в 16 из них – в этом году.

Около 2 млрд людей в мире живут с туберкулёзом, который передаётся воздушно-капельным путём, но, как правило, поддаётся лечению с помощью недорогих лекарств. Но если болезнь вовремя не выявить и не начать лечение, она может

видоизменяться в штаммы, стойкие к лекарственным препаратам.

В 2005 г. из около 9 млн человек, ставших жертвами туберкулёза, 1,6 млн умерли от этой болезни. Примерно такие же показатели были зафиксированы и годом ранее. Эпидемия сконцентрирована в основном в странах Азии и Африки, на долю которых приходится 84 % от общего объёма. Из 269 подтверждённых случаев XDR-TB, впервые отмеченных в Южной Африке, 85 % закончились летальным исходом.

Новый мутирующий штамм туберкулёза был отмечен в таких богатых странах, как США, Канада, Франция, Ирландия, Израиль, Италия, Швеция, и в странах, ранее входивших в состав СССР. В промышленно развитых странах число случаев заболевания XDR-TB возросло в 2005 г. с 3 до 11 %, говорится в информации ВОЗ без указания точного числа погибших.

Пока от этого смертельно опасного штамма не найдено эффективных средств лечения.

MIGnews.com