

УДК 616.006

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© П.Г. Берзин, В.В. Милованов, А.А. Иванников

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы; аналоги соматостатина; октреотид; первичная гормонорезистентность.

Проведено исследование, посвященное эффективности лекарственного препарата Октреотид-лонг ФС, являющегося аналогом нативного соматостатина. Выбор метода лечения больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы является сложной проблемой, особенно у больных с бессимптомным заболеванием и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетокселом, а также у больных с первичной гормонорезистентностью. Рассматривается вариант лекарственной терапии у больных КРРПЖ – применение аналогов соматостатина. Одним из наиболее известных препаратов данной группы является Октреотид-лонг ФС, Россия. Препарат может применяться у больных КРРПЖ как до проведения системной цитотоксической терапии, так и после нее. Определена возможность применения у больных с первичной гормонорезистентностью. Терапия пролонгированной формой октреотида является эффективным и безопасным методом лечения. Побочные эффекты препарата Октреотид-лонг ФС минимальны и хорошо переносятся больными, препарат удобен для применения в амбулаторной практике врача-онколога.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее серьезных проблем в современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно растут во всем мире. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает первое место в структуре онкопатологии среди мужчин.

В России в 2009 г. на учете в специализированных лечебно-профилактических учреждениях состояло 96613 человек, впервые установлен диагноз 23845 пациентам, летальность на первом году с момента установления диагноза составила 14,0 % [1]. В 2010 г. в РФ зарегистрировано 26268 новых случаев РПЖ. В структуре онкологической патологии среди мужского населения нашей страны РПЖ вышел на второе место с показателем заболеваемости 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,85 %, что соответствует 1 месту по темпам прироста данного показателя. По данным 2010 г., локализованный рак предстательной железы установлен у 44,8 %, местно-распространенный – у 34,9 % пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5 % больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, в 2010 г. в России от данной патологии умерло 9971 мужчин. Прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56 % [2].

Основными методами терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ считается радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (радикальная программа) и активное наблюдение (отсроченное лечение).

Сложнее обстоит дело с терапией больных метастатическим РПЖ, т. к. проведение радикальной терапии у

них невозможно. Таким пациентам проводят *гормональную терапию* (ГТ), представляющую собой андрогенную депривацию, целью которой служит снижение тестостерона до кастрационного уровня. Однако практически у всех пациентов через 12–18 месяцев ГТ развивается прогрессия заболевания, процесс переходит в кастрационно-рефрактерную стадию. Критериями постановки диагноза КРРПЖ принято считать: стойкий кастрационный уровень тестостерона крови (менее 0,5 нг/мл); рост уровня ПСА в трех последовательных анализах с интервалом в 2 недели при суммарном приросте более 50 % от регистрируемого ранее максимально низкого уровня; увеличение/появление новых костных метастазов или увеличение размеров метастатических лимфатических узлов более 2 см.

Оценка эффективности лечения при КРРПЖ имеет свою специфику, обусловленную тем, что 80–90 % больных не имеют опухолевых очагов, размеры которых могут быть оценены в 2 измерениях. Поэтому чаще всего в качестве маркера ответа на проводимую терапию используют уровень ПСА. На основании результатов ряда исследований в качестве пограничного значения применяют снижение концентрации маркера более чем на 50 % [3].

В настоящее время полагают, что центральную роль в развитии КРРПЖ играет нарушение передачи сигнала в цепи андрогены – *андрогенные рецепторы* (АР) эпителия и стромы предстательной железы (рис. 1).

Поиск новых методов лечения кастрационно-рефрактерного РПЖ связан с изучением взаимодействия различных типов клеток в пределах предстательной железы. Особый интерес вызывают т. н. *нейроэндокринные клетки* (НЭК) простаты, лишённые андрогенных рецепторов и вследствие этого не подверженные андрогенной регуляции. Известно, что НЭК в различном количестве всегда присутствуют в предстательной

железе при РПЖ; по данным зарубежных авторов, нейроэндокринная дифференцировка выявлена в 85,1 % случаев КРРПЖ [4]. Проведен ряд зарубежных и российских исследований, подтверждающих то, что октреотид обладает антипролиферативным эффектом у пациентов с нейроэндокринными опухолями [5].

М. Koutsilieris и соавт. в 2004 г. [5] в исследовании 2 фазы с участием 38 больных гормонорезистентным РПЖ оценивали эффективность комбинации октреотида с дексаметазоном на фоне терапии аналогом ГнРГ у больных КРРПЖ. Снижение ПСА на 50 % и более отмечено у 60,5 % больных, стабилизация – у 21 % больных, средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам, общая выживаемость составила 18 мес.

С. Mitsiades и соавт. [6] оценили эффективность комбинированной терапии с использованием пролонгированной формы октреотида в дозе 20 мг 1 раз в 28

дней в комбинации с дексаметазоном 4 мг в сут. с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией зометой 4 мг 1 раз в 28 дней. В рандомизированное исследование включили 38 больных КРРПЖ, средний возраст которых составил $78,8 \pm 6,8$ лет. В группу комбинированного лечения вошли 20 больных, в группу монотерапии зометой – 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида была более эффективной, чем монотерапия зометой. Так, снижение уровня ПСА > 50 % от исходного уровня отмечено у 13 (65 %) больных в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии зометой. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 месяцев в группе комбинированного лечения и 1 месяц в группе больных, получавших терапию зометой.

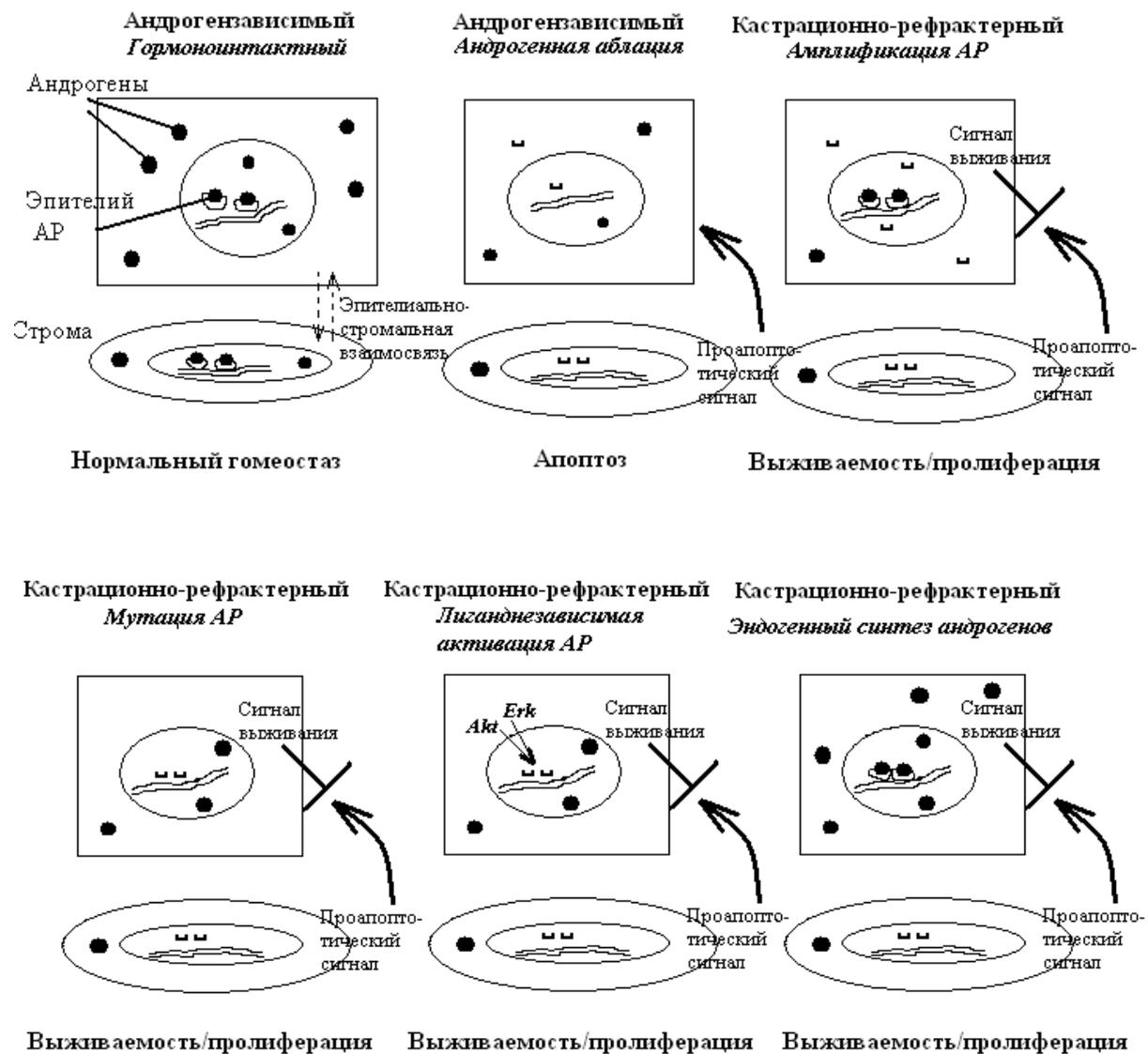


Рис. 1. Механизм развития резистентности к андрогенной абляции, зависимый от AR [7] (с изменениями)

Таблица 1

Характеристика больных КРРПЖ ($n = 14$)

Критерии	1 группа	2 группа	3 группа
	Бессимптомное течение ($n = 6$)	Лимфогенно-диссеминированный N_1M_0 ($n = 2$) Метастатический $N_{0-1}M_1$ ($n = 3$)	Первичная гормоно-резистентность ($n = 3$)
Лечение	Химиотерапию не получали	Химиотерапия доце-такселом	Октреотид-лонг
Возраст, лет	68–74	65–73	65–70
ПСА, нг/мл	132–220	420–1200	20–50
Индекс Глиссона, баллов	5–7	8–10	5–6

Д.И. Ганов, С.А. Варламов в 2011 г. [7] опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме у 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено у 60 % больных, стабилизация – у 26,7 %, прогрессирование – у 13,3 %. Снижение градации боли отмечено у 80 % больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования опухолевого процесса составила 8 месяцев. Следует отметить, что этот режим терапии отличали весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

В работе Б.Я. Алексеева с соавт. в 2012 г. [8] оценена эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 75 больных КРРПЖ. Оценивали эффективность комбинации октреотида 20 мг с дексаметазоном у больных до первой линии химиотерапии ($n = 42$) и у больных с прогрессированием опухоли после химиотерапии доцетакселом ($n = 33$). Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,2$) и клинической стадии процесса ($p > 0,05$). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p = 0,0012$). Среднее количество курсов в 1-й группе – $7,2 \pm 3,1$, во 2-й группе – $5,7 \pm 3,1$. Снижение уровня ПСА более 50 % и более 80 % в 1-й группе составило 38,9 и 16,7 %, во 2-й группе – 26,7 и 6,7 % соответственно. Стабилизация уровня ПСА отмечена у 41,7 и 53,3 % больных в 1-й и 2-й группах соответственно. Большой клинический эффект наблюдали у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию. Лечение больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у трех пациентов.

Цель исследования – определить эффективность применения лекарственного препарата Октреотид-лонг ФС, Россия у пациентов с КРРПЖ при первичной и вторичной кастрационной рефрактерности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффект лечения оценен у 14 пациентов в течение 2010–2012 гг. (табл. 1).

Больные разделены на 3 группы. *Первую группу* составили 6 пациентов в возрасте от 68 до 74 лет с бессимптомным течением КРРПЖ, не получавшие химиотерапии. Уровень ПСА этих больных составлял от 132 до 220 нг/мл, показатель Глиссона – от 5 до 7 баллов.

Вторую группу больных составили 5 пациентов в возрасте от 65 до 73 лет, имеющих лимфогенно-диссеминированный N_1M_0 ($n = 2$) и метастатический $N_{0-1}M_1$ ($n = 3$) с прогрессией после проведения химиотерапии доцетакселом. Уровень ПСА пациентов данной группы колебался от 420 до 1200 нг/мл, а показатель Глиссона – от 8 до 10 баллов. В *третью группу* включили 3 пациентов в возрасте от 65 до 70 лет с первичной кастрационной рефрактерностью. Уровень ПСА пациентов этой группы составлял от 20 до 50 нг/мл, показатель Глиссона – от 5 до 6 баллов. Рефрактерность к кастрационной терапии устанавливалась после лечения агонистами ЛГРГ в течение 3-х месяцев. Пациенты во всех группах были сопоставимы по возрасту, клинической стадии опухолевого процесса. Наблюдалось различия по уровню ПСА и градации Глиссона. У всех пациентов на момент начала лечения была зарегистрирована стадия КРРПЖ.

Пациенты всех групп получали Октреотид-лонг ФС по 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в комбинации с приемом дексаметазона. В первых двух группах была продолжена антиандрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомия). Терапия проводилась до прогрессирования (увеличение метастатических очагов или появления новых, 3 последовательных повышения уровня ПСА). В 3-й группе до снижения уровня ПСА > 50 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ лечения показал, что в группе больных без химиотерапевтического лечения количество курсов Октреотидом-лонг составило 5, в группе пациентов после химиотерапии – 3. Время до появления биохимического прогрессирования составило 6 и 4 месяцев соответственно. В обеих группах отмечено снижение уровня ПСА более 50 % через 2 месяца лечения. У одного больного из не получавших химиотерапию отмечено снижение уровня ПСА более чем на 70 %. Прогрессирование заболевания (рост ПСА) и появление висцеральных метастазов отмечено у двух пациентов 2-й группы. В группе пациентов с первичным кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы снижение ПСА более 50 % отмечено через 1 месяц лечения. Все пациенты отметили улучшение общего статуса, а группа с метастатическим поражением – снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимых побочных эффектов терапии не отмечено.

ВЫВОДЫ

Назначение аналогов соматостатина (Октреотид-лонг ФС) у больных КРРПЖ и пациентов с метастатической формой КРРПЖ дает значимые результаты по клиническому эффекту, не приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и легко переносится пациентами. Возможность назначения препарата Октреотид-лонг ФС больным с первичным кастрационно-рефрактерным раком позволяет отметить снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение одного месяца лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 196 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 112 с.
3. *Verhagen P.C., van Duijn P.W., Hermans K.G. [et al.]* The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by biallelic gene deletion // *J. Pathol.* 2006. V. 208 (5). P. 699-707.
4. Редкие нейроэндокринные опухоли. Трудные вопросы лечения нейроэндокринных опухолей: материалы 2 Российской конференции по нейроэндокринным опухолям. М., 2012.
5. *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. V. 10 (13). P. 4398-4405.
6. *Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D., Lathianakis C., Dimitopolos T., Koutsilieris M.* Randomized controlled clinical trial of a combination analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledro-

nade in patients with androgen ablationrefractory prostate cancer // *Anticancer Res.* 2006. V. 26 (5B). P. 3693-3700.

7. *Shen M.M., Abate-Shen C.* Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges // *Genes Dev.* 2010. Sep. 15. V. 24. P. 1967-2000.
8. *Ганов Д.И., Варламов С.А.* Опыт применения Октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы на Алтае // *Онкоурология.* 2011. № 4.
9. *Алексеев Б.Я., Нюшко К.М.* Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2012. № 2.

Поступила в редакцию 9 октября 2012 г.

Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. ANALOGUES OF SOMATOSTATIN IN THERAPY OF CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER PATIENTS

The results of studies of the efficacy of octreotide-long that is a native somatostatin analogue are analyzed. The choice of the optimal treatment of with castration-refractory prostate cancer (CRPC) is a challenge particularly for patients with the asymptomatic disease and for those with progressive process after docetaxel chemotherapy, and in patients with primary hormoneresistance. The authors consider one of the drug therapy options for patients with CRPC – the use of somatostatin analogue. Octreotide-long is the most known drugs in this group. The agent may be used in patients with CRPC both before and after systemic cytotoxic therapy. The possibility of use in patients with primary hormoneresistance is determined. Octreotide-long therapy is an effective and safe medical exposure, causes minimal side effects, and it is tolerated, suitable for use in ambulatory practice oncologist.

Key words: castration-refractory prostate cancer; somatostatin analogues; octreotide; primary hormoneresistance.