

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОКТРЕОТИДА В ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЕ ВЫПУСКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Мишугин, А.А. Мордовин, А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков

00000

Целью исследования была оценка эффективности препарата октреотид в пролонгированной форме выпуска в зависимости от применяемой дозы (20 или 30 мг) путем изучения динамики уровня простатического специфического антигена. В ходе исследования была отмечена большая эффективность октреотида в дозировке 30 мг — положительный ответ на лечение (снижение или стабилизация простатического специфического антигена, симптоматический эффект) отмечен почти у 80% больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, резистентность, октреотид

The study was aimed to the evaluation of the efficacy of octreotide long-acting release form, depending on the applied dose (20 mg or 30 mg), by studying the dynamics of the prostate specific antigen levels. The study has shown high effectiveness of octreotide at a dose of 30 mg — a positive response to treatment (reduction or stabilization of prostate specific antigen levels, symptomatic effect) was observed in almost 80% of patients.

Key words: prostate cancer, resistance, octreotide

Актуальность проблемы

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время считается одной из самых серьезных проблем мужского населения. В Европе РПЖ является наиболее распространенной злокачественной опухолью, заболеваемость которой составляет 214 случаев на 100 тыс. мужчин [1]. В РФ первичная заболеваемость РПЖ в последнее время стремительно возрастает. В 2012 г. было зарегистрировано 29 082 новых случая при приросте заболеваемости 157,78% за 10 лет [2].

Эпидемиологическая ситуация осложняется тем, что более половины впервые выявленных случаев РПЖ диагностируются уже на стадии местнораспространенного — 35,3% — и метастатического рака — 17,8% [3, 4].

Андрогенная депривационная терапия (АДТ) — один из основных методов консервативного лечения распространенных форм РПЖ и более чем 80% больных позволяет стабилизировать процесс [5]. Однако в течение 2 лет у таких пациентов может развиваться резистентность к гормональным методам воздействия в форме кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) [6–8]. Ответ на АДТ продолжается в среднем 18–24 месяцев, после чего отмечается переход болезни в стадию кастрационной резистентности.

К одним из перспективных и недостаточно изученных направлений в лечении КРРПЖ относится назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина длительного действия (октреотид) и дексаметазоном на фоне АДТ [9].

Соматостатин — ингибирующий пептид с экзокринной, эндокринной, паракринной и аутокринной активностью (выделен в 1973 г.), включает группу пептидов, содержащих 14 и 28 аминокислот. В настоящее время идентифицировано не менее 5 типов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1–5), располагающихся на плазматической мембране клеток. Клетки ряда опухолей и их метастазы экспрессируют рецепторы соматостатина с высокой плотностью, существенно превышающей их плотность на клетках нормальных тканей. Наибольшая экспрессия соматостатиновых рецепторов (2-го и 5-го типов) наблюдается в нейроэндокринных клетках КРРПЖ. Нейроэндокринные клетки присутствуют в нормальной ткани предстательной железы, и их находят на всех стадиях РПЖ. Рецепторы соматостатина и его аналогов служат потенциальными мишенями при лечении РПЖ. Аналоги соматостатина, например октреотид, ингибируют рост рака простаты в эксперименте, оказывая не прямой антигормональный (за счет обратной связи)

и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием соматостатиновых рецепторов [10, 11].

Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне предположительно основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухолю рецепторов к соматостатину и непрямым, имеющим значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

Имеется ряд клинических исследований, показывающих эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина с дексаметазоном, на фоне АДТ у больных КРРПЖ [12, 13].

Цель исследования

Целью исследования была оценка эффективности препарата октреотид в пролонгированной форме выпуска в зависимости от применяемой дозы (20 или 30 мг) путем изучения динамики уровня простатического специфического антигена (ПСА), оценки влияния препарата на статус активности пациентов, уровня болевого синдрома и метаболических изменений, оценки эффективности в зависимости

Таблица 1. Гистологические типы опухолей

Гистологический тип опухоли (баллы по шкале Глисона)	Октреотид 20 мг (n=37)		Октреотид 30 мг (n=55)	
	Количество, абс.	Количество, %	Количество, абс.	Количество, %
2-4	2	4,6	4	6,7
5-6	3	9,1	7	13,3
7	20	54,4	29	53,3
8-10	12	31,2	15	26,7
Всего	37	100	55	100

Таблица 2. Характеристика уровня ПСА, распространенность опухолевого процесса

Показатель характеристики	Октреотид 20 мг	Октреотид 30 мг
ПСА (средний уровень)	127,5 ± 240,6 нг/мл	145,5 ± 359,5 нг/мл
T3-4N0M0	3	4
- N1M0	5	7
- N0-1M1	28	44

Таблица 3. Статус активности больных в группах до лечения

Статус активности по Карновскому, %	Октреотид 20 мг	Октреотид 30 мг
	абс. (%)	абс. (%)
80-100	29 (77,3)	40 (73,3)
60-70	5 (13,6)	11 (20)
50-60	3 (9,1)	4 (6,7)
30-50	-	-

Таблица 4. Характеристика болевого статуса больных в группах

Градация боли (ВОЗ), баллы	Октреотид 20 мг (n=37)	Октреотид 30 мг (n=55)
	абс. (%)	абс. (%)
0	10 (27,3)	18 (33,3)
1	18 (48,6)	24 (43,3)
2	9 (24,1)	9 (16,7)
3	-	4 (6,7)
4	-	-

от гистологического типа опухоли и количества костных метастазов, проведения мониторинга побочных эффектов.

Материалы и методы

С января 2010 по декабрь 2014 г. на базе Городской больницы № 57 проведено исследование, которое включило 92 пациента с КРРПЖ, получавших лечение аналогом соматостатина октреотидом (продолжительная форма выпуска) в комбинации с дексаметазоном на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

Средний возраст больных составил 67,4 года (от 51 до 81 года). Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от дозировки октреотида: 1-я группа – 37 больных, которым проводилась терапия октреотидом 20 мг в комбинации с дексаметазоном; 2-я группа – 55 больных, получавших октреотид 30 мг в комбинации с дек-

саметазоном. Пациенты обеих групп получали препарат октреотид в пролонгированной форме внутримышечно 1 раз в 28 дней в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг/сут в течение первого месяца, 2 мг/сут в течение следующих 2 недель терапии, затем 1 мг/сут в качестве поддерживающей дозы до конца курса лечения.

Среднее время от момента установленного диагноза до формирования гормонрезистентной фазы заболевания составило 22 месяца в 1-й группе, 24,3 месяца – во 2-й. При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно- и низкодифференцированные формы РПЖ (табл. 1).

Среди пациентов 1-й группы местнораспространенный РПЖ (T3-4N0M0) был диагностирован у 3 (9,1%), лимфогенно-диссеминированный (N1-M0) – у 5 (13,6%) и метастатический (N0-1M1) – у 28 (75%) пациен-

тов. Во 2-й группе стадия T3-4N0M0 верифицирована у 4 (6,7%) больных, N1M0 – у 7 (13,3%) и N0-1M1 – у 44 (80%). Средний уровень ПСА в 1-й группе составил 127,5 ± 240,6, во 2-й – 145,5 ± 359,5 нг/мл. Данные представлены в табл. 2.

Группы были однородными по возрасту больных и клинической стадии процесса; наблюдались достоверные различия по уровню ПСА. Перед началом лечения всем пациентам определены статус активности по шкале Карновского и оценка болевого синдрома по шкале ВОЗ. Шестьдесят девять больных были включены со статусом активности 80-100%, 16 со статусом активности 60-70% и 7 со статусом активности 50-60%. Данные по статусу активности представлены в табл. 3.

Большинство больных страдали болевым синдромом, 28 пациентов не нуждались в обезболивании. Нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики 42 (45,7%) пациента, 18 (19,6%) больных нуждались в постоянном приеме ненаркотических анальгетиков и 4 (4,3%) периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома. Данные представлены в табл. 4.

Эффективность лекарственного лечения оценивали после каждого курса комбинированной терапии, осуществляя гематологический контроль, определение уровня ПСА сыворотки крови, оценку качества жизни и уровня болевого синдрома, а также контроль метаболических изменений по модели IDF (от 2005 г.).

При положительном ответе на лечение комбинированную терапию продолжали до момента наступления прогрессирования (увеличение размеров и количества метастатических очагов или появление новых или 3 последовательных повышения уровня ПСА).

К положительному эффекту относили снижение или стабилизацию уровня ПСА сыворотки крови, положительную динамику показателей общего и биохимического анализа крови, снижение уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в группе больных, получавших октреотид 20 мг, количество курсов варьировалось от 2 до 12 (среднее $6,2 \pm 3,3$). Во 2-й группе количество циклов было от 3 до 13 (среднее $- 7,7 \pm 3,4$). Медиана времени до появления признаков прогрессирования составила 5 (2–13) и 7 (1–10) месяцев в группах соответственно. По завершении исследования проведен мониторинг количества циклов введения препаратов в зависимости от гистологического типа опухоли и от количества костных метастазов (табл. 5 и 6).

Снижение уровня ПСА $>50\%$ от исходного уровня в 1-й группе отмечено у 15 (40,7%) и у 28 (51,1%) больных во 2-й соответственно. У 5 (14,4%) пациентов, получавших октреотид 20 мг, и у 8 (15,6%) на фоне приема октреотида 30 мг отмечено снижение уровня ПСА $>80\%$. Стабилизация заболевания отмечена у 8 (22,2%) больных в 1-й группе и 11 (20%) – во 2-й (табл. 7).

При оценке градации боли число пациентов, не требующих приема анальгетических препаратов, в 1-й группе увеличилось на 4,5%, во 2-й – на 10% на фоне проводимой терапии. В то же время полностью отказаться от приема наркотических препаратов с целью обезболивания никто не смог. В целом следует отметить снижение градации болевого синдрома у 16,2% (6 из 37) во 2-й группе против 9,1% (5 из 55) пациентов в 1-й.

Положительная динамика наблюдалась также и в изменении статуса активности больных. Изменение статуса активности в положительную сторону произошло у 3 (9%) пациентов 1-й группы и у 7 (13,3%) в группе октреотида 30 мг. Данные отражены в табл. 8.

При оценке метаболических изменений каких-либо значимых отклонений не наблюдалось у больных обеих групп, за исключением гипергликемии, наблюдавшейся у 6 (16,2%) пациентов 1-й группы и у 13 (23,6%) 2-й. Коррекция углеводного обмена у этих пациентов достигнута использованием диетического стола № 9 и лишь у 2 (5,4%) больных 1-й группы и 4 (7,2%) во 2-й – дополнительным примене-

Таблица 5. Количество циклов введения препарата в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли (баллы по шкале Глисона)	Октреотид 20 мг, n=37 (%)		Октреотид 30 мг, n=55 (%)	
	абс.	%	абс.	%
<7	8	(22,2)	15	(26,7)
≥ 7	29	(77,8)	40	(73,3)

Таблица 6. Количество циклов введения препарата в зависимости от количества костных метастазов

Количество костных метастазов	Октреотид 20 мг, n=37 (%)		Октреотид 30 мг, n=55 (%)	
	абс.	%	абс.	%
≤ 5	13	(36)	18	(33)
> 5	24	(64)	37	(67)

Таблица 7. Динамика уровня ПСА

Уровень ПСА	Октреотид 20 мг		Октреотид 30 мг	
	абс.	%	абс.	%
Снижение ПСА $>50\%$	15	40,7	28	51,1
Снижение ПСА $>80\%$	5	14,8	8	15,6
Стабилизация ПСА	8	22,2	11	20
Всего	28	77,7	47	86,6

Таблица 8. Динамика статуса активности больных

Статус активности по Карновскому, %	Октреотид 20 мг, абс. (%)		Октреотид 30 мг, абс. (%)	
	абс.	%	абс.	%
80–100	30	(81,8)	46	(83,3)
60–70	5	(13,6)	7	(13,3)
50–60	2	(4,6)	2	(3,3)
30–50	–	–	–	–

нием пероральных сахароснижающих препаратов.

Следует отметить, что повышение ПСА в течение первых двух месяцев не более чем на 50% (при ПСА <20 нг/мл) и не более чем на 25% (при ПСА >20 нг/мл) не служит поводом для отмены препаратов. Уменьшение боли в костях, улучшение качества жизни и статуса активности пациента – критерии продолжения лечения. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень ПСА является прогностическим фактором, но не может служить достаточным основанием для отказа от намеченного лечения.

При проведении исследования нами опробована схема ступенчатой терапии, а именно перевод ряда больных с 20 на 30 мг октреотида. Такой переход осуществлялся на разных сроках лечения в случае отсутствия или недостаточного эффекта от использования дозировки 20 мг. Данная методика позволила пролонгировать курс применения октреотида пациентам, но уже в увеличенной дозе.

Лечение больных октреотидом в пролонгированной форме как в 1-й, так и во 2-й группах не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями.

Выводы

Применение аналога соматостатина октреотида, его пролонгированной формы, на фоне андрогенной абляции приводит к достижению объективного эффекта, позволяя отодвинуть сроки начала химиотерапии или иных дорогостоящих методов лечения КРРПЖ.

В ходе исследования отмечена большая эффективность октреотида в дозировке 30 мг – положительный ответ на лечение (снижение или стабилизация ПСА, симптоматический эффект) отмечен почти у 80% больных.

Применение октреотида 30 мг имеет удовлетворительный профиль переносимости, что немаловажно при использовании препарата пожилыми и ослабленными пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyle H., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann. Oncol.* 2005;16(3): 481–88.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2014.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013.
4. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2–3.
5. Pagliarulo V., Bracarda S., Eisenberger M.A., Motter N., Schroder F.H. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2012;61:11–25.
6. Abrahamson Per-Anders. *Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer.* *European Urology Supplements.* 2003;2:1–2.
7. Crawford D.E., Rosenblum M., Ziada A.M., Lange P.H. Overview: hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 1999;54(6A Suppl):1–7.
8. Гарин А.М. Доцетаксел (Таксотер) в практике лечения злокачественных опухолей. М., 2003. С. 88–94.
9. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2012;1:73–6.
10. Pollak M.N., Schally A.V. Mechanism of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998;217:143–52.
11. Vainas I.G. Octreotide in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Chemotherapy.* 2001;47:109–26.
12. Mitsiades C.S., Mitsiades N.S., McMullan C.J., Poulaki V., Shringarpure R., Akiyama M., Hideshima T., Chauhan D., Joseph M., Libermann T.A., Garca-Echeverria C., Pearson M.A., Hofmann F., Anderson K.C., Kung A.L. Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell.* 2004;5(3):221–30.
13. Saltz L., Trochanowski B., Buckley M., Heffernan B., Niedzwiecki D., Tao Y., Kelsen D. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1993; 72:244–48.

Информация об авторах:
00000000000000000000000000000000