

doi: 10.17116/onkolog20165131-35

Опыт применения аналога соматостатина длительного действия октреотида при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы

С.В. МИШУГИН¹, А.А. МОРДОВИН¹, В.И. ГАНОВ², С.А. ВАРЛАМОВ², А.А. ГРИЦКЕВИЧ³, И.Г. РУСАКОВ³

¹Городская клиническая больница №57 Москвы; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России, Россия

Experience with the long-acting somatostatin analogue Octreotide in the treatment of castrate-resistant prostate cancer

S.V. MISHUGIN¹, A.A. MORDOVIN¹, V.I. GANOV², S.A. VARLAMOV², A.A. GRITSKEVICH³, I.G. RUSAKOV³

¹City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow; ²Altai Territorial Oncology Dispensary; ³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Russia

Лечение кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) является одной из наиболее сложных проблем в онкоурологии. С 2010 г. под наблюдением находились 184 пациента с КРРПЖ, которые получали терапию аналогом соматостатина пролонгированного действия октреотидом-депо. Проведено сравнение эффективности и переносимости препарата с применением дозировок 20 мг и 30 мг. Получена большая эффективность в группе 30 мг — положительный ответ у почти 80% больных. Увеличение дозы препарата не сопровождалось дополнительными нежелательными побочными эффектами. Применение аналога соматостатина, его пролонгированной формы, приводит к достижению объективного эффекта, позволяя отодвинуть сроки начала химиотерапии и иных дорогостоящих методов лечения КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, андрогенная депривационная терапия, аналоги соматостатина.

To treat castration-resistant prostate cancer (CRPC) is one of the most complex problems in urologic oncology. A total of 184 patients with CRPC treated with the long-acting somatostatin analogue octreotide depot have been followed up since 2010. The efficacy and tolerability of the drug at doses of 20 and 30 mg were compared. The 30-mg group showed a high efficiency – a positive response in almost 80% of the patients. The larger dose of the agent caused no additional adverse reactions. The administration of the long-acting somatostatin analogue gives rise to an objective effect, allowing the initiation of chemotherapy and other expensive treatments for CRPC to be postponed.

Keywords: castration-refractory prostate cancer, androgen deprivation therapy, somatostatin analogues.

В России заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в последнее время стремительно возрастает. В 2014 г. зарегистрировано более 34 тыс. новых случаев. За последнее десятилетие прирост заболеваемости составил 157,78%, что значительно превышает этот показатель при всех других злокачественных опухолях.

Несмотря на широкий спектр диагностического арсенала РПЖ, в первую очередь обязательного определения простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин старше 50 лет, у 49,6% первично выявленных больных диагностируются местно-распространенные и метастатические формы [1].

Единственным эффективным видом лечебного воздействия при местно-распространенной и метастатической формах РПЖ остается гормонотерапия, подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли [2, 3]. Однако в течение 2 лет у таких пациентов обычно

развивается резистентность к лечению и регистрируется кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) [4, 5].

Прим стероидных и нестероидных антиандрогенов, эстрогенотерапия, терапия таксанами, радиофармакотерапия недостаточно эффективны. Некоторые из препаратов обладают высокой токсичностью, тогда как положительный эффект недолговременный [6]. В последние годы клинически изучены новые препараты, воздействующие на молекулярные механизмы роста опухоли, демонстрирующие значительный терапевтический эффект, выражающийся в увеличении общей выживаемости, повышении качества жизни пациентов, снижении уровня ПСА, стабилизации костных метастазов [7, 8].

Одним из перспективных направлений в лечении КРРПЖ является назначение комбинированной терапии

Таблица 1. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Стадия РПЖ	Количество больных	
	абс.	%
Местно-распространенный Т3—4NX—0M0	36	19,6
Генерализованный Т2—4N1—2M0	60	32,6
Т2—4N0—2M1	88	47,8

Таблица 2. Гистологические типы опухолей

Гистологический тип опухоли по Глисон, баллы	Октреотид 20 мг		Октреотид 30 мг	
	абс.	%	абс.	%
Глисон 2—4	4	5,4	8	7,3
Глисон 5—6	6	8,1	14	12,7
Глисон 7	40	54,1	58	52,7
Глисон 8—10	24	32,4	30	27,3
Всего	74	100	110	100

аналогами соматостатина длительного действия октреотида с дексаметазоном на фоне андрогенной депривации [9].

Механизм противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина 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 рецепторов к соматостатину, и непрямым, имеющим значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину [10].

В настоящее время выполнено несколько клинических исследований, показывающих эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина с дексаметазоном, на фоне медикаментозной или хирургической андрогенной депривации у больных КРРПЖ [11].

Целью исследования была оценка эффективности препарата октреотид в пролонгированной форме в зависимости от применяемой дозы (20 мг или 30 мг) путем изучения динамики уровня ПСА, оценки влияния препарата на статус активности пациентов, уровень болевого синдрома и метаболических изменений, оценки эффективности в зависимости от гистологического типа опухоли и количества костных метастазов, проведение мониторинга нежелательных явлений.

Материал и методы

Проведен анализ лечения 184 больных КРРПЖ, получавших лечение аналогом соматостатина пролонгированного действия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне андрогенной депривации с января 2010 г. по декабрь 2014 г. на базе Городской больницы №57, структурного подразделения ГКБ №57 «Онкодиспансер №3», в поликлинике Московской городской онкологической больницы №62 и в Алтайском краевом онкологическом диспансере.

Возраст больных колебался от 51 до 82 года, средний возраст — 67,4 года, медиана — 64 года, квартильный размах — 60—69 лет.

Основную долю пациентов, которым проводилось лечение аналогами соматостатина, составляли пациенты

в возрасте 60—69 лет (62,6%), мужчины моложе 60 лет составили 23,1%, а мужчины в возрасте 70 лет и старше — 14,3%.

В группу больных КРРПЖ включили 36 (19,6%) больных с клиническими признаками местно-распространенной и 148 (80,4%) метастатической форм. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от дозировки октреотида.

В 1-ю группу включили 74 больных, которым проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг в комбинации с дексаметазоном. Во 2-ю группу вошли 110 больных, получавших октреотид в дозе 30 мг в комбинации с дексаметазоном. Все больные получали препарат октреотид 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 нед терапии, затем 1 мг/сут в качестве поддерживающей дозы до конца курса лечения.

Среднее время от момента установленного диагноза до формирования гормонорезистентной фазы заболевания составило 38,1 мес в 1-й группе и 34,3 мес во 2-й.

Анализ гистологических препаратов проводили ретроспективно по данным морфологических заключений с 2010 г., когда патоморфологи учитывали показатель суммы Глисона 1+1.

При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно- и низкодифференцированные формы РПЖ (табл. 2).

У пациентов 1-й группы местно-распространенный РПЖ (Т3—4N0M0) диагностирован у 14 (18,9%), лимфогенно-диссеминированный (N1M0) — у 24 (32,4%) и метастатический (N0—1M1) — у 36 (48,7%).

Во 2-й группе стадия Т3—4N0M0 верифицирована у 22 (20%) больных, N1M0 — у 36 (32,7%) и N0—1M1 — у 52 (47,3%) пациентов (табл. 3).

Средний уровень ПСА в 1-й группе составил $127,5 \pm 240,6$ нг/мл, во 2-й — $145,5 \pm 359,5$ нг/мл.

Группы были однородны по возрасту больных и клинической стадии процесса.

Перед началом лечения всем пациентам определяли статус активности по шкале Карновского и оценивали

Таблица 3. Клиническая стадия РПЖ у больных, включенных в исследование

Стадия РПЖ	Октреотид 20 мг	Октреотид 30 мг
Местно-распространенный T3—4Nx—oM0	14 (18,9%)	22 (20%)
Генерализованный		
T2—4N1—2M0	24 (32,4%)	36 (32,7%)
T2—4N0—2M1	36 (48,7%)	52 (47,3%)

Таблица 4. Количество циклов введения препарата в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли по Глиссону, баллы	Октреотид 20 мг		Октреотид 30 мг	
Глиссон менее 7	16 (21,6%)	7,9±2,2	30 (27,3%)	8,7±3,4
Глиссон 7 и более	58 (78,4%)	5,6±1,8	80 (72,7%)	6,3±2,4

Таблица 5. Количество циклов введения препарата в зависимости от количества костных метастазов

Количество костных метастазов	Октреотид 20 мг		Октреотид 30 мг	
5 и менее	26 (35,1%)	6,4±2,0	36 (32,7%)	7,3±2,7
Более 5	48 (64,9%)	4,9±1,5	74 (67,3%)	5,7±2,1

Таблица 6. Динамика уровня ПСА

Уровень ПСА	Октреотид 20 мг		Октреотид 30 мг	
	абс.	%	абс.	%
Снижение более 50%	30	40,5	56	50,9
Снижение более 80%	8	14,3	10	10,6
Стабилизация	16	21,6	22	20
Всего	56	75,6	94	85,4

болевого синдром по шкале ВОЗ. У 138 больных статус активности составил 80—100%, у 32 — 60—70% и у 14 — 50—60%.

У ряда больных имелся болевой синдром, 126 (68,5%) пациентов не нуждались в обезболивании, нерегулярно принимали ненаркотических анальгетики 42 (22,8%) пациента, 16 (8,7%) больных нуждались в непостоянном приеме ненаркотических анальгетиков.

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.

При положительном ответе на лечение комбинированную терапию продолжали до момента наступления прогрессии (увеличение размера 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, улучшение общего самочувствия и качества жизни пациента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в группе больных, получавших октреотид в дозе 20 мг, количество кур-

сов варьировало от 1 до 12 (среднее 6,2±3,3). Во 2-й группе количество циклов было от 3 до 13 (среднее 7,7±3,4). Медиана времени до появления признаков прогрессирования составила 5 (2—13) и 7 (1—10) мес в группах соответственно. По завершению исследования проведен мониторинг количества циклов введения препаратов в зависимости от степени дифференцировки опухоли по шкале Глиссона и количества костных метастазов (табл. 4 и 5).

Снижение уровня ПСА более 50% от исходного уровня в 1-й группе отмечено у 30 (40,5%) и во 2-й у 56 (50,9%) больных. У 10 (13,5%) пациентов, получавших октреотид 20 мг, и у 16 (14,5%) на фоне приема октреотида 30 мг отмечено снижение уровня ПСА более 80%. Стабилизация заболевания отмечены у 16 (21,6%) больных в 1-й группе и у 22 (20%) во 2-й группе (табл. 6). У 34 (18,4%) больных отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса.

При оценке градации боли количество пациентов, не требующих приема анальгетических препаратов, в 1-й группе увеличилось на 6,7%, во 2-й почти на 16% на фоне проводимой терапии. В целом снижение градации болевого синдрома отмечено у 8,1% (6 из 74) во 2-й группе против 14,5% (16 из 110) пациентов в 1-й.

Следует отметить, что повышение уровня ПСА в течение первых 2 мес не более чем на 50% (при уровне ПСА <20 нг/мл) и не более чем на 25% (при уровне ПСА >20 нг/мл) не является поводом для отмены препаратов. Уменьшение боли в костях, улучшение качества жизни и статуса активности пациента — критерии продолжения лечения.

Таблица 7. Группы больных по предшествующей терапии

Группа больных	Количество больных	
	абс.	%
Группа после ГТ без второй линии гормонотерапии	66	35,8
Вторая линия гормонотерапии, бикалутамид 150 мг	58	31,6
Полихимиотерапия таксанами	60	32,6

Таблица 8. Распределение уровня ПСА, количество курсов предшествующей терапии, количество курсов октреотида в зависимости от предшествующего лечения

Показатель	Группа после ГТ без второй линии гормонотерапии	Октреотид после второй линии гормонотерапии	Октреотид после ХТ
ПСА, нг/мл	24,7—457,2	12,1—897,3	33,6—1165
ПСА (средний уровень), нг/мл	112,1	184,3	213,4
Количество курсов предшествующей терапии	—	2—6 (3,7±6,4 мес)	1—14 (7,6±8,9 мес)
Количество курсов октреотида	3—13 (7,1)	3—12 (6,6)	1—6 (3,7)

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень ПСА является прогностическим фактором, но не может служить достаточным основанием для отказа от намеченного лечения.

Положительная динамика наблюдалась также и в изменении статуса активности больных. Изменение статуса активности в положительную сторону произошло у 6 (9%) пациентов 1-й группы и у 14 (13,3%) в группе октреотида 30 мг.

Оценка статуса активности больного напрямую связана от общего самочувствия, жизненной позиции пациента, в том числе физического, психологического и социального благополучия, независимости. Все эти составляющие зависят и от нежелательных явлений, связанных с лечением.

Лечение больных октреотидом пролонгированного действия в обеих группах не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Мы не отметили ни в одном случае нежелательных явлений, требующих немедленной отмены лечения. Однако единичные признаки, характерные для аналогов соматостатина, наблюдались у 61 (33,6%) больного. У некоторых больных отмечено несколько осложнений при приеме препарата.

Повышение уровня гликемии наблюдалось у 28 (37,8%) пациентов 1-й группы и у 26 (23,6%) 2-й. Коррекция углеводного обмена у этих пациентов достигнута использованием диетического стола №9 и лишь у 4 (5,4%) больных 1-й группы и у 8 (7,2%) во 2-й дополнительным применением пероральных сахароснижающих препаратов. Незначительные колебания печеночных ферментов (повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) и азотистых шлаков (повышение уровня креатинина, мочевины), снижение уровня гемоглобина чаще всего имели место в группе больных после химиотерапии таксанами. Изменения показателей носили клинически незначимый характер и не требовали отмены проводимой терапии октреотидом.

Вторыми по значимости побочными эффектами были осложнения со стороны пищеварительной системы: достаточно часто диарея, боль в животе, тошнота, запоры, вздутие живота; часто диспептические явления, чувство наполнения/тяжести живота, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула. Однако при

назначении симптоматической терапии данные симптомы уменьшались или исчезали, что ни в одном случае не потребовало отмены лечения.

При проведении исследования нами опробована схема ступенчатой терапии. Ступенчатая терапия проводилась с эскалацией дозы, т.е. перевод ряда больных с 20 мг на 30 мг и 40 мг октреотида. Такой переход осуществлялся на разных сроках лечения в случае отсутствия или недостаточного эффекта от использования дозировки 20 мг. Так, 12 больных получали октреотид в дозе 40 мг в комбинации с дексаметазоном при неэффективности дозы октреотида 20 и (или) 30 мг. Данная методика позволила пролонгировать курс применения октреотида пациентам, но уже в увеличенной дозе.

Несмотря на то что основным критерием в начале исследования был дозозависимый эффект, в результате анализа предшествующей терапии выявлены дополнительные факторы прогноза при лечении КРРПЖ аналогами соматостатина.

Наиболее значимыми мы выделили 3 группы больных, представленных в **табл. 7**.

Первая группа ($n=66$) состояла из пациентов, у которых установлен диагноз КРРПЖ после гормональной терапии. Вторая группа ($n=58$) получала терапию после завершения лечения бикалутамидом 150 мг. Третья группа ($n=60$), включала больных КРРПЖ после химиотерапии (ХТ) первой линии доцетакселом. Среднее количество курсов ХТ доцетакселом составило $7,6\pm 8,9$ мес (1—14 мес) (**табл. 8**).

При анализе полученных данных следует отметить, что во всех группах большинство пациентов имели положительную динамику уровня ПСА: 54 (81,8%) больных из группы после ГТ без второй линии гормонотерапии, 47 (81,0%) в группе после второй линии гормонотерапии бикалутамидом 150 мг и 34 (56,6%) в группе после ХТ. При этом в первых двух группах отмечено значительное преимущество по снижению уровня ПСА более 50% — 38 (57,5%) и 22 (37,9%) пациентов соответственно против 23 (38,3%) из третьей группы. Снижения уровня ПСА более 80% во второй группе не было зарегистрировано вообще. У пациентов, перенесших химиотерапевтическое лечение, стабилизация заболевания составила 18,3% (11 больных). Данные по динамике уровня ПСА предоставлены в **табл. 9**.

Таблица 9. Динамика уровня ПСА после предшествующего лечения

Показатель	Группа после ГТ без второй линии гормонотерапии	Октреотид после второй линии гормонотерапии	Октреотид после ХТ
Число больных	66	58	60
Суммарный ответ	54 (81,8%)	47 (81,0%)	34 (56,6%)
Снижение уровня ПСА более 50%	38 (57,5%)	22 (37,9%)	23 (38,3%)
Снижение уровня ПСА более 80%	6 (9%)	5 (8,6%)	—
Стабилизация уровня ПСА	10 (15,1%)	20 (34,4%)	11 (18,3%)
Прогрессирование	12 (18,1%)	11 (18,9%)	26 (43,3%)

На данный момент после 60 мес исследования терапии октреотидом пролонгированного действия можно сказать, что наступление объективного прогрессирования заболевания по показателю уровня ПСА в сыворотке крови наступает в среднем через 5,8 мес. Полного эффекта от проводимой терапии не было отмечено ни у одного больного. Хотелось бы отметить, что некоторые пациенты после первых циклов введения препарата отвечали объективно, у них уменьшалась костная боль, улучшалось качество жизни, но при этом продолжался рост уровня ПСА. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня ПСА является прогностическим фактором, но не может служить достаточным основанием для отказа от намеченного лечения. Преждевременное прекращение терапии в связи с повышением уровня ПСА может означать для многих больных нереализованную возможность, которая открывается благодаря лечению октреотидом пролонгированного действия, продлить жизнь.

Выводы

1. Октреотид пролонгированного действия — высокоэффективный отечественный аналог соматостатина, способный оказывать лечебный эффект у 80% больных КРРПЖ со снижением уровня ПСА в 51,3% следует при дозировке препарата 20 мг и в 60% при дозировке 30 мг.
2. В ходе исследования отмечена большая эффективность октреотида в дозировке 30 мг (положительный ответ

на лечение, симптоматический эффект у 80% больных), что позволяет отодвинуть на более поздний срок время начала цитостатической терапии.

3. Октреотид пролонгированного действия является безопасным препаратом, у всех больных, которым проводилась комбинированная терапия, выраженных побочных эффектов и нежелательных явлений, ограничивающих его применение, не отмечено, что позволяет использовать его у пожилых и ослабленных больных. При возникновении осложнений на фоне проводимой терапии нежелательные явления легко поддавались корректровке.

4. Количество курсов в группе октреотида 20 мг варьировало от 1 до 12 мес (среднее $6,2 \pm 3,3$), в группе 30 мг — от 3 до 13 мес (среднее $7,7 \pm 3,4$). Медиана времени до появления признаков прогрессирования составила 5 (2—13) и 7 (1—10) мес в группах соответственно.

5. На сегодняшний день можно с полной уверенностью утверждать целесообразность проведения терапии аналогами соматостатина перед химиотерапевтическим лечением первой линии доцетакселом у больных КРРПЖ. Эффективность данной схемы у больных после ХТ является малоэффективной и непродолжительной, что делает ее использование у этой категории пациентов необоснованным.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. *Рак предстательной железы*. М.; 1999.
3. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(1):11-25. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.026.
4. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;Suppl.2:1-2. doi:10.1016/s1569-9056(02)00201-4.
5. Crawford ED, Rosenblum M, Ziada AM, Lange PH. Hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 1999;54(6A, Suppl.):1-7.
6. Гарин А.М. *Доцетаксел (Таксотер) в практике лечения злокачественных опухолей*. М.; 2003:88-94.
7. *Клиническая онкоурология*. Под ред. Матвеева Б.П. М.: Издательский дом «АБВ-пресс»; 2011:723-779.
8. Kish JA, Bukkapatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control*. 2001;8(6):487-495.
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(1):73-76.
10. 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(1):244-248. doi:10.1002/1097-0142(19930701)72:1%3C244::aid-cncr-2820720143%3E3.0.co;2-q.
11. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ. 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):221-230. doi:10.1016/s1535-6108(04)00050-9.

Поступила 14.01.2016