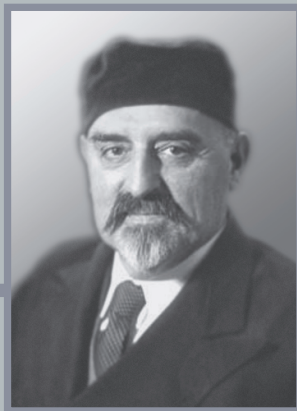


ISSN 2305-218X (Print)
ISSN 2309-4745 (Online)

ОНКОЛОГИЯ

Журнал
имени П.А. Герцена



2'2015

Том 4

Научно-практический журнал

МЕДИА  СФЕРА

doi: 10.17116/onkolog20154246-48

Применение отечественного синтетического аналога гонадотропин-рилизинг-гормона и аналога соматостатина совместно с золедроновой кислотой у пациентов молодого и среднего возраста с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Д.И. ГАНОВ, С.А. ВАРЛАМОВ, А.Ф. ЛАЗАРЕВ

Алтайский государственный медицинский университет; Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Барнаул

Use of a Russian synthetic gonadotropin-releasing hormone analogue and a somatostatin analogue in young and middle-aged patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

D.I. GANOV, S.A. VARLAMOV, A.F. LAZAREV

Altai State Medical University; Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul

Цель — оценить результаты совместного применения отечественного синтетического аналога гонадотропин-рилизинг-гормона препарата Бусерелин-лонг ФС, аналога соматостатина препарата Октреотид-лонг ФС и золедроновой кислотой (препарат Резокластин ФС) с дексаметазоном у пациентов молодого и среднего возраста с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). **Материал и методы.** В исследование включены 11 пациентов молодого и среднего возраста с КРРПЖ, которые получали лечение: бусерелин + октреотид + дексаметазон + золедроновая кислота. **Результаты.** Из 11 пролеченных пациентов у 7 (63,6%) прогрессирования заболевания в течение первых 6 мес на фоне проводимого комбинированного лечения не выявлено. Из них регрессию уровня ПСА отмечали у 3 (27,2%) больных. **Заключение.** Применение отечественного синтетического аналога гонадотропин-рилизинг-гормона и аналога соматостатина совместно с золедроновой кислотой и дексаметазоном у пациентов молодого и среднего возраста с метастатическим КРРПЖ дало положительные результаты с отсутствием побочных эффектов более чем у 63% пациентов.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, Октреотид-лонг ФС, Бусерелин-лонг ФС, золедроновая кислота, лечение рака предстательной железы.

Objective: to assess the results of co-administration of the Russian long-acting synthetic gonadotropin-releasing hormone analogue bussereline and the long-acting somatostatin analogue octreotide in combination with zoledronic acid (rezoclastin) and dexamethasone in young and middle-aged patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). **Subjects and methods.** The trial included 11 young and middle-aged patients with metastatic CRPC who were treated with bussereline + octreotide + dexamethasone + zoledronic acid. **Results.** Seven (63.6%) of the 11 treated patients were not found to have disease progression within the first 6 months of the performed combined treatment. Of them, 3 (27.2) patients had lower PSA levels. **Conclusion.** The use of the Russian synthetic gonadotropin-releasing hormone analogue and the somatostatin analogue in combination with zoledronic acid and dexamethasone in young and middle-aged patients with metastatic CRPC produced positive results and no side effects in more than 63% of the patients.

Key words: castration-resistant prostate cancer, Octreotide-long FS, Busserelin-long FS, zoledronic acid, prostate cancer treatment.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по частоте встречаемости злокачественных опухолей у мужчин. Примерно $\frac{2}{3}$ случаев РПЖ выявляется у мужчин старше 65 лет, а средний возраст пациента составляет 67 лет [1, 2]. После рака легких РПЖ является одной из актуальных проблем современной онкологии [1, 3]. РПЖ, впервые выявленный в возрасте до 60 лет, у 20% мужчин имеет метастатический характер [4]. Особенно сложной задачей представляется лечение пациентов с кастрационно-резистентным (или кастрационно-рефрактерным) РПЖ (КРРПЖ) [5, 6].

Согласно современным концепциям, критериями КРРПЖ являются рост уровня простатспецифического антигена (ПСА) и кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (<50 нг/дл либо $<1,7$ нмоль/л). Радиологическую оценку проводят с использованием критериев RECIST и PCWG2, по которым прогрессированием заболевания считают появление ≥ 2 новых неизмеряемых очагов в костях, по данным сканирования костей, или увеличение суммы размеров диаметров измеряемых опу-

Ганов Дмитрий Иванович — канд. мед. наук, доцент каф. онкологии; ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; 656038 Барнаул, ул. Ленина, 40; e-mail: ganov2@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2015

холевых очагов $\geq 20\%$ от исходных данных, либо появление новых очагов.

В основе формирования КРРПЖ лежит нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР) [7]. Изменения в АР появляются в результате гормонотерапии, так как измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению. Большинство мутаций АР вызывает активацию их функции. К изменению структуры и функциональной активности наиболее часто приводят генные мутации АР, чаще всего в 4–8-м экзонах гена, кодирующих лигандсвязывающий домен, что делает возможной активацию АР другими лигандами (метаболитами стероидогенеза) [8]. Также возможна гиперактивация АР за счет стимуляции вспомогательными факторами транскрипции АР и лиганднезависимая активация АР различными факторами роста и цитокинами. В 1–2% случаев причиной изменения структуры АР является амплификация гена АР. При лигандзависимом механизме активации АР такие изменения могут способствовать активации АР минимальными количествами андрогенов, например, синтезированными самой опухолью [9]. Таким образом, опухоль стимулирует свой рост по интракринному механизму. Интракринный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационном уровне тестостерона, поэтому крайне важным условием лечения КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимально возможного уровня. Локальная нейроэндокринная дифференцировка в типичной аденокарциноме предстательной железы служит основанием для ухудшения прогноза, поскольку она коррелирует с индексом Глисона и клинической стадией заболевания [10, 11].

Цель работы — показать результаты совместного применения препаратов производства компании ЗАО «Ф-Синтез»: отечественного синтетического аналога гонадотропин-рилизинг-гормона препарата Бусерелин-лонг ФС, аналога соматостатина препарата Октреотид-лонг ФС с золедроновой кислотой (Резокластин ФС) и дексаметазоном у пациентов молодого и среднего возраста с метастатическим КРРПЖ.

Материал и методы

С 2010 г. в Алтайском онкологическом диспансере 11 пациентов в возрасте от 45 до 60 лет с метастатическим КРРПЖ после прогрессирования на фоне лечения доцетакселом получали лечение отечественным синтетическим аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона и аналогом соматостатина. Диагноз у всех пациентов верифицирован, гистологически выявлена аденокарцинома: умереннодифференцированная у 3 и низкодифференцированная у 6 пациентов. У всех пациентов на момент начала лечения была зарегистрирована кастрационно-резистентная форма РПЖ, согласно всем характеристикам КРРПЖ. Все пациенты имели генерализованную форму РПЖ, у всех выявлены костные метастазы. Средний уровень сывороточного тестостерона составлял 0,5 нг/мл. Октреотид-лонг ФС вводили внутримышечно (в/м) по 20 мг каждые 28 дней в сочетании с пероральным применением дексаметазона 4 мг в течение первого месяца, 3 мг — 2 мес, 2 мг — 3 мес, 1 мг — 4 мес. Бусерелин-лонг ФС вводили в/м, 3,75 мг однократно каждые 4 нед. Все пациенты получали лечение бисфосфонатами — Резокластин ФС вводили по 4 мг

внутривенно (в/в) капельно каждые 4 нед. Использовали классификацию дифференцировки опухоли по шкале Глисона. У 2 пациентов шкала Глисона составила 6 баллов, у 4 — 7 баллов, у 5 — 8 баллов.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 56,7 года (45–60 лет).

У всех пациентов уровень тестостерона кастрационный. Наиболее часто костные метастазы выявлены в костях таза — у 5 (45,4%) мужчин, в поясничном отделе позвоночника — у 4 (36,4%), в крестце — у 1 (9,1%), в бедренной кости — у 1 (9,1%).

Уровень ПСА у пациентов с КРРПЖ молодого и среднего возраста колебался от 21 до 150 нг/мл. Средний уровень ПСА в группе пациентов составил 58 нг/мл.

При контроле уровня ПСА через 3 мес лечения отечественным синтетическим аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона и аналогом соматостатина у пациентов выявили, что у 5 (45,4%) больных отмечена положительная динамика на фоне комбинированного лечения (снижение уровня ПСА), у 4 (36,4%) — стабилизация опухолевого процесса и у 2 (18,2%) — отрицательный ответ на лечение (нарастание уровня ПСА). Таким образом, более 80% больных положительно ответили на комбинированное лечение по схеме бусерелин + октреотид + дексаметазон + золедроновая кислота ($p < 0,005$).

При этом снижения основных показателей крови не выявлено. Средний индекс шкалы Карновского до лечения составлял 70%. Через 3 мес лечения он не изменился.

Через 6 мес лечения костные метастазы у пациентов с КРРПЖ выявлены в костях таза у 7 (53,8%) мужчин, в поясничном отделе позвоночника — у 4 (30,7%), в крестце — у 1 (7,7%), в бедренной кости — у 1 (7,7%) пациента.

Через 6 мес лечения у 2 пациентов появились новые метастазы в костях таза. При контроле уровня ПСА через 6 мес лечения препаратами Бусерелин-лонг ФС и Октреотид-лонг ФС в сочетании с дексаметазоном и Резокластином ФС выявили, что у 3 (27,2%) больных отмечена положительная динамика на фоне комбинированного лечения, у 4 (36,4%) — стабилизация опухолевого процесса и у 4 (36,4%) — нарастание уровня ПСА. Таким образом, более 60% больных положительно ответили на комбинированное лечение ($p < 0,005$).

Средний индекс шкалы Карновского через 6 мес лечения не изменился.

Через 6 мес лечения у 7 (63,6%) пациентов отмечали снижение или стабилизацию уровня ПСА, у 3 (27,2%) — уменьшение или отсутствие болевого синдрома, у 2 (18,2%) выявлены новые метастазы.

Из 11 пролеченных пациентов у 7 (63,6%) прогрессирования заболевания в течение первых 6 мес на фоне проводимого комбинированного лечения не выявлено. Из них регрессию ПСА отмечали у 3 (27,2%) больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 9 мес. Осложнений лечения практически не было.

Заключение

Применение отечественного синтетического аналога гонадотропин-рилизинг-гормона препарата

Бусерелин-лонг ФС и аналога соматостатина препарата Октреотид-лонг ФС совместно с золедроновой кислотой (Резокластин ФС) и дексаметазоном у пациентов молодого и среднего возраста с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы дало положительные результаты с отсутствием побочных эф-

фектов более чем у 63% пациентов. Прогноз у пациентов при данной патологии плохой, что требует поиска новых препаратов и схем для лечения КРРПЖ у мужчин молодого и среднего возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013. 232 с.
2. Leitzmann M.F., Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 1–11.
3. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300.
4. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Метастазирование рака предстательной железы у мужчин молодого и среднего возраста. *Российский онкологический журнал.* 2014; 5: 28–30.
5. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Лечение гормонорефрактерного рака предстательной железы. *Современная онкология.* 2004; 6: 34–6.
6. Соков Д.Г., Русаков И.Г. Влияние агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона на уровень тестостерона и качество жизни у больных местно-распространенным и генерализованным раком предстательной железы. *Российский онкологический журнал.* 2011; 1: 33–6.
7. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калтинский А.С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Фарматека.* 2014; 8: 35–9.
8. Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Октреотид-лонг в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013; 1: 47–50.
9. Шаитов М.Х., Каприн А.Д., Фомин Д.К., Котляров П.М., Шестаков А.В. Проблема генерализованного рака предстательной железы. *Медицинский академический журнал.* 2012; 12 (1): 20–7.
10. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П., Моисеенко Т.Н., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Значение выявления нейроэндокринной дифференцировки при раке предстательной железы. *Онкоурология.* 2013; 4: 43–5.
11. Зырянов А.В., Журавлев О.В., Машковцев А.В., Пономарев А.В., Узбеков О.К., Коваленко Р.Ю. Трансперинеальная са-турационная биопсия предстательной железы: методы, результаты, осложнения. *Уральский медицинский журнал.* 2013; 9: 49–51.

Поступила 09.02.2015

Для заметок

Тройная защита!



Доказанная эффективность в терапии:

- гормонозависимого рака предстательной железы
- кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы на фоне медикаментозной или хирургической кастрации
- остеолитических, остеобластических и смешанных костных метастазов

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ",
Россия, 143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80,
e-mail: info@f-sintez, www: f-sintez.ru


Ф-СИНТЕЗ