

Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3}, К.М. Ньюшко¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена; ²кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПКМР РУДН; ³ГКБ № 20, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем онкоурологии в связи с возрастающими показателями заболеваемости данной патологией во всем мире. Лечебная тактика у больных РПЖ определяется распространенностью онкологического процесса. Проведение радикальной терапии метастатического РПЖ невозможно, поэтому больные данного контингента считаются кандидатами для паллиативных методов гормональной или химиотерапии. Выбор оптимального метода лечения больных гормонорефрактерным РПЖ (ГРРПЖ) — сложная проблема, касающаяся особенно больных с бессимптомным ГРРПЖ и пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом. Лечебная тактика в данном случае служит предметом дискуссий и четко не определена. В статье рассматривается один из вариантов лекарственной терапии у пациентов с ГРРПЖ — применение аналогов соматостатина. К одним из наиболее известных препаратов данной группы относится октреотид. Препарат может применяться в лечении больных ГРРПЖ как до проведения системной цитотоксической терапии, так и после нее. Терапия октреотидом эффективна и безопасна, побочные эффекты ее минимальны, она хорошо переносится больными.

Ключевые слова: гормонорефрактерный рак предстательной железы, аналоги соматостатина, октреотид

A role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer

B. Ya. Alekseev^{1,2}, A. D. Kaprin^{2,3}, K. M. Nyushko¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute;

²Department of Urology with a Course of Oncology, Russian Peoples' Friendship University; ³City Clinical Hospital Twenty, Moscow

Prostate cancer (PC) is one of the most pressing problems of urologic cancer due to higher morbidity from this pathology worldwide. Treatment policy in PC patients is determined by the extent of a cancer process. Radical therapy for metastatic PC is impossible, hence this patient group is considered eligible for palliative hormonal or chemotherapy. To choose the optimal treatment for patients with hormone-refractory PS (HRPS) is an intricate problem regarding particularly patients with asymptomatic HRPS and those with progressive cancer after chemotherapy with docetaxel. In this instance, the treatment policy is a matter of discussion and is not well defined. The paper considers the use of somatostatin analogues as an alternative to drug therapy for patients with HRPS. Octreotide is one of the most popular drugs of this group. The agent may be used to treat patients with HRPS both before and after systemic cytotoxic therapy. Octreotide therapy is effective and safe; its side effects are minimal and it is well tolerated in patients.

Key words: hormone-refractory prostate cancer, somatostatin analogues, octreotide

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что объясняется прежде всего тем, что показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В структуре онкологических заболеваний у мужчин РПЖ занимает в США и ряде стран Европы 1-е место, в России — 2-е место. В 2010 г. в России зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83 %, что соответствует 1-му месту по темпам прироста данного показателя. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник мониторинга методом определения уровня простат-специфического антигена (ПСА), заболеваемость РПЖ с запущенными формами в России остается высокой. Так, по данным 2010 г., РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5 % больных, III стадия РПЖ диагностирована у 34,9 % больных, I–II ста-

дии — у 44,8 %. Стадия заболевания не была установлена у 1,8 % больных [1].

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами терапии больных локализованным и местнораспространенным РПЖ считаются радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия по радикальной программе и активное наблюдение (отсроченное лечение). У больных метастатическим РПЖ применение вышеперечисленных способов лечения невозможно, поэтому основным методом терапии у пациентов с гормоночувствительным РПЖ остается паллиативная гормональная терапия (ГТ). В случае наличия у пациента первичного гормонорефрактерного РПЖ (ГРРПЖ), а также при прогрессировании заболевания на фоне ГТ, возможно проведение химиотерапии (ХТ) или назначения ГТ 2-й линии. К сожалению, продолжительность эффекта на фоне применения данных медикаментозных методов воздействия невелика. Выбор оптимального метода лече-

ния больных ГРПЖ — сложная проблема, особенно у больных с бессимптомным ГРПЖ и у пациентов с прогрессированием процесса после ХТ доцетаксолом. Лечебная тактика в данном случае продолжает быть предметом дискуссий и четко не определена [2].

Более точное понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития гормональной и химиорезистентности, послужило основанием для разработки и клинического применения новых препаратов, действующих на различных регуляторных уровнях. Одним из возможных вариантов терапии представляется назначение аналогов соматостатина. Нативный соматостатин — это гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По своей функции соматостатин относится к антагонистам соматотропного гормона, а по химическому строению — к пептидным гормонам. Соматостатин подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секрецию передней долей гипофиза соматотропного и тиреотропного гормонов. Кроме того, он подавляет также секрецию различных гормонально активных пептидов и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе. В частности, он понижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). К основным механизмам противоопухолевого действия аналогов соматостатина при ГРПЖ относят так называемое прямое действие — ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания препарата с рецепторами SSTR-2, SSTR-5 и, как следствие, снижение пролиферативной активности опухолевых клеток. Рядом экспериментальных исследований было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа. Гиперэкспрессия рецепторов сопровождается повышенной продукцией тирозинкиназ, обеспечивающих передачу сигнальных механизмов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро, запуская механизмы репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование данного звена патогенеза способствует снижению митотической активности опухолевых клеток и активирует процесс их апоптоза [3].

Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию IGF-1. В нормальных тканях IGF-1 — один из важнейших представителей семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. IGF-1 служит важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона. Данный фактор произво-

дится гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их рецепторов к соматотропному гормону гормоном роста, синтезируемым в гипофизе. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона. В процессе онкогенеза при воздействии на раковые клетки IGF-1 стимулирует анаболические процессы, ускоряет синтез белка. Данный фактор имеет большое значение в пролиферации опухолевых клеток, стимулирует их рост, а также развитие стромального компонента в опухоли [4].

Таким образом, механизм противоопухолевого действия аналогов соматостатина у больных ГРПЖ заключается как в прямом взаимодействии с рецепторами соматостатина и блоке механизмов передачи сигнальной информации в клеточное ядро, так и опосредованном воздействии через ингибирование IGF-1.

Одно из первых исследований, направленных на изучение влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток на модели животных, проведено А.Е. Vogden et al. в 1990 г. [5]. Авторы использовали препарат ВМ-23014С (соматулин), аналог нативного соматостатина. Препарат вводили, начиная с 5-го дня после хирургической кастрации, в течение 90–197 дней крысам с перевитой опухолью предстательной железы. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты анализа показали, что гормонорефрактерность опухоли отмечена на 197-й день в группе соматулина и на 102-й день в контрольной группе. Среднее увеличение диаметра опухоли за 197 дней наблюдения составило в исследуемой группе $23,3 \pm 4,1$ мм и $38,6 \pm 7,6$ мм в контрольной группе ($p < 0,05$).

Последующие исследования, проведенные с включением больных ГРПЖ, также продемонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. Так, в работе J. Verhelst et al. [6] провели лечение 30 больных ГРПЖ с использованием аналога соматостатина октреотида, который вводили в дозе 30 мг 1 раз в неделю до прогрессирования заболевания. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 12 нед (от 2 до 60 нед). Результаты исследования показали, что снижение уровня ПСА $> 50\%$ отмечено у 40% больных, стабилизация уровня ПСА — у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отметили 40%, уменьшение костных болей — 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой: у нескольких пациентов отмечены преходящие нарушения стула. В другом исследовании проведена оценка эффективности октреотида в комбинации с дексаметазоном [7]. В исследование включено 38 больных ГРПЖ. Средний возраст пациентов составил $71,8 \pm 5,92$ года, средний уровень ПСА на момент начала терапии — $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. У всех включенных в исследование больных отме-

чен кастрационный уровень тестостерона, средняя концентрация которого составила 0,28 нг/мл. Также у всех пациентов по результатам сканирования костей определялись множественные костные метастазы (не менее 6 очагов). Предшествующую ХТ эстрамустином в комбинации с этопозидом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном получали 17 (44,7%) больных. Предшествующая терапия изотопами проводилась у 5 (13,2%) пациентов. Средний уровень боли по 5-балльной шкале оценен в 4 балла. Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) или после хирургической кастрации. Дексаметазон назначали перорально в дозе 4 мг/сут на протяжении первого месяца терапии, затем в дозе 3 мг на 2-м месяце, в дозе 2 мг на 3-м месяце и в последующем по 1 мг/сут. Как показал анализ, объективный ответ на терапию октреотидом наблюдался у 31 (81,6%) больного. При этом снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 23 (60,5%), стабилизация – у 8 (21,1%) пациентов. Биохимические признаки прогрессирования наблюдались у 7 (18,4%) пациентов. В процессе терапии отмечено снижение средней концентрации кислой простатической фосфатазы с 560,5 Ед/л на момент начала терапии до 298 Ед/л при достижении минимального значения ПСА. Также отмечено снижение концентрации IGF-1 с 182,1 нг/мл до лечения до 91,5 нг/мл при достижении надире ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 7 (4,5–9,5) мес, общей выживаемости (ОВ) – 14 (10,7–17,4) мес и опухолевоспецифической – 16 (11,9–20,1) мес. У больных с частичным ответом на терапию медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10 (7,6–12,4) мес, а у пациентов со стабилизацией процесса – 7 (5,7–8,3) мес. Среди побочных эффектов терапии преобладали те, которые были вызваны назначением дексаметазона. Так, у 10 (26,3%) пациентов отмечена преходящая гипергликемия с максимальным уровнем глюкозы крови 8,8 ммоль/л. У 12 (31,6%) пациентов наблюдалась отечность лица. Все указанные нежелательные явления терапии были купированы путем снижения дозы дексаметазона. У 6 (15,8%) пациентов были жалобы на дискомфорт в области эпигастрия, которые прекратились после назначения антацидов и панкреатических ферментов. Авторы заключили, что терапия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации приводит к объективному противоопухолевому ответу более чем у 80% больных, хорошо переносится пациентами и не ассоциирована с серьезными побочными эффектами.

В другом рандомизированном исследовании II фазы, включившем 38 больных ГРПЖ, произведена сравнительная оценка эффективности ХТ эстрамусти-

ном в комбинации с этопозидом и терапии аналогом соматостатина ланреотидом в комбинации с дексаметазоном [8]. В группу ХТ вошли 20 пациентов, эстрамустин назначали в дозе 140 мг 3 раза в сутки, этопозид – 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной ГТ у 18 больных применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхиэктомию в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг/сут с последующим снижением дозы, а также ланреотид – 30 мг каждые 2 нед. Результаты исследования показали, что эффективность терапии существенно не отличалась в двух группах больных. Так, снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 8 (44%) больных в группе комбинированной ГТ и у 9 (45%) пациентов в группе ХТ ($p > 0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30 и 29% больных соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий в группах по степени выраженности болевого синдрома и физической активности также не отмечено. Медиана ОВ в группах составила соответственно 18 и 18,8 мес, медиана БРВ – 4 и 6 мес соответственно ($p > 0,05$). В группе больных, получавших терапию аналогом соматостатина, наиболее частым побочным эффектом была транзиторная гипергликемия, зарегистрированная у 22% больных. В группе пациентов, которым проводили ХТ, гематологическая токсичность отмечена у 80% больных. Авторы делают вывод: комбинированная терапия с использованием аналога соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности ХТ, однако обладает меньшей токсичностью и лучше переносится больными.

C.S. Mitsiades et al. [9] оценили эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг/сут с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией зометой в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней. В рандомизированное исследование включено 38 больных, средний возраст $78,8 \pm 6,8$ года. В группу комбинированного лечения вошли 20, в группу монотерапии зометой – 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида более эффективна по сравнению с монотерапией 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. Медиана БРВ составила 7 мес в группе комбинированного лечения и 1 мес в группе больных, получавших терапию зометой ($p < 0,0001$), медиана ОВ – 12 мес и 9 мес ($p = 0,0027$), медиана опухолевоспецифической выживаемости – 16 и 9 мес ($p = 0,0005$) соответственно. Медиана продолжительности противоболевого эффекта была также достоверно больше в группе комбинированной терапии (> 14 мес), чем в группе монотерапии зометой – 4 мес ($p = 0,00001$).

В работе Б.Я. Алексеева и соавт. [10, 11] оценена эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных ГРПЖ. Больные были распределены на 2 группы. Первую группу составили 36 пациентов с бессимптомным ГРПЖ, не получавшие ХТ. Средний возраст больных данной группы составил $68,8 \pm 7,7$ года, средний уровень ПСА $120,3 \pm 200,9$ нг/мл. Местно-распространенный РПЖ (T3–4N0M0) диагностирован у 3 (8,3%), лимфогенно-диссеминированный (N1M0) — у 4 (11,1%) и метастатический (N0–1M1) — у 29 (80,6%) пациентов. Во 2-ю группу вошли 30 больных ГРПЖ с прогрессированием заболевания после ХТ доцетакселом. Средний возраст больных данной группы составил $66,3 \pm 5,0$ года, средний уровень ПСА $414,5 \pm 801,4$ нг/мл. Стадия T3–4N0M0 верифицирована у 5 (16,7%) больных, N1M0 — у 1 (3,3%) и N0–1M1 — у 24 (80%) пациентов. Группы были сопоставимы по возрасту больных ($p=0,18$) и клинической стадии процесса ($p>0,05$); наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p=0,0014$). В обеих группах пациенты получали октреотид — 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в комбинации с пероральным приемом дексаметазона — 4 мг ежедневно (дозу дексаметазона снижали через 1 мес до 3 мг, через 2 мес до 2 мг и через 3 мес до 1 мг). Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомия). Больные получали терапию до прогрессирования (увеличение размеров метастатических очагов или появление новых или 3 после-

довательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в группе больных, не получавших ХТ, в среднем проведено $6,8 \pm 3,3$ (1–15) курса терапии октреотидом. В группе больных после ХТ среднее количество курсов терапии октреотидом составило $5,9 \pm 3,3$ (2–16). Медиана времени до появления биохимических признаков прогрессирования составила 7 (2–13) и 5 (1–10) мес в группах соответственно ($p=0,43$). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у 8 (26,7%) больных соответственно ($p=0,29$). У 6 (16,7%) пациентов, не получавших ХТ, и у 2 (6,7%) после ХТ отмечено снижение уровня ПСА $\geq 80\%$ ($p=0,22$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА $< 50\%$) и прогрессирование заболевания (рост ПСА) отмечены у 15 (41,7%) и 7 (19,4%) больных в 1-й группе и у 16 (53,3%) и 6 (20%) — во 2-й группе соответственно ($p>0,05$). Лечение больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у 3 пациентов.

Таким образом, назначение аналогов соматостатина у больных ГРПЖ может рассматриваться как один из вариантов терапии. Данный метод лечения может быть применен у пациентов с ГРПЖ без выраженной симптоматики, не получавших ХТ, а также у пациентов после системного цитотоксического лечения. Эффективность ГТ аналогами соматостатина сопоставима с результатами других вариантов ГТ 2-й линии и не приводит к развитию выраженных побочных эффектов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. М., 2008; с. 106.
2. EAU Guidelines 2011; p. 130.
3. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006;17(12):1733–42.
4. Pollak M.N., Schally A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217(2):143–52.
5. Bogden A.E., Taylor J.E., Moreau J.P. et al. Treatment of R-3327 prostate tumors with a somatostatin analogue (somatuline) as adjuvant therapy following surgical castration. *Cancer Res* 1990;50(9):2646–50.
6. Verhelst J., De Longueville M., Ongena P. et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. *Acta Urol Belg* 1994;62(1):83–8.
7. 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;10(13):4398–405.
8. 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;63(1):120–5.
9. 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;26(5B):3693–700.
10. Alekseev B.Y., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy. *Eur Ur Suppl* 2010;9(2):284.
11. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. Материалы V конгресса онкоурологов. Москва, 6–8 октября 2010 г. С. 5–6.