

## Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Д.И. Ганов, С.А. Варламов

Алтайский ГМУ; Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Барнаул

Контакты: Дмитрий Иванович Ганов ganov2@rambler.ru

С 2008 г. в Алтайском краевом онкологическом диспансере 15 пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы получали лечение пролонгированной формой октреотида в комбинации с дексаметазоном. При контроле уровня простат-специфического антигена выявили, что у 9 (60%) больных отмечена положительная динамика, у 4 (26,7%) — стабилизация опухолевого процесса и только у 2 (13,3%) пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Таким образом, более 86% больных положительно ответили на комбинированное лечение по схеме «пролонгированная форма октреотида + дексаметазон». Лечение больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями.

**Ключевые слова:** кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, пролонгированная форма октреотида

### Experience with Octreotide in patients with castration refractory prostate cancer

D.I. Ganov, S.A. Varlamov

Altai State Medical University; Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,

Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul

Fifteen patients with castration refractory prostate cancer have been treated with sustained-release octreotide in combination with dexamethasone at the Altai Territory Oncology Dispensary since 2008. Control PSA test revealed that 9 (60%) patients had positive changes; tumor process stabilization was noted in 4 (26.7%) and only 2 (13.3%) were found to have disease progression. Thus, more than 86% of patients responded to combination treatment with sustained-release octreotide + dexamethasone. Octreotide treatment caused no serious specific adverse toxic reactions.

**Key words:** castration refractory prostate cancer, sustained-release octreotide

#### Введение

В России, как и в большинстве развитых стран мира, рак предстательной железы (РПЖ) является одним из основных онкологических заболеваний у мужчин. В РФ в 2010 г. зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ. В структуре заболеваний ряда стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легких и желудка, а в США — на 1-е место [1–3]. Вместе с тем смертность от РПЖ среди прочих онкологических заболеваний занимает 2-е место после рака легкого [1, 2]. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, заболеваемость распространенными формами РПЖ в России остается высокой.

Одну из самых тяжелых групп пациентов составляют пациенты с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ), развитие которого связано с возникновением резистентности опухоли к осуществляемому медикаментозному воздействию. Распространенными методами воздействия на КРРПЖ являются эстрагенотерапия, прием стероидных антиандрогенов, радиофармакотерапия, терапия таксанами. Однако данные методы малорезультативны, некоторые из них высокотоксичны, а их результаты не долгосрочны [4].

Одним из перспективных направлений в лечении КРРПЖ считается назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид) с дексаметазоном на фоне медикаментозной кастрации аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе предстательной железы (ПЖ). Рецепторы соматостатина и его аналогов служат потенциальными мишенями при лечении РПЖ. В эксперименте аналоги соматостатина ингибируют рост опухоли, оказывая непрямой антигормональный и прямой антимитотический эффекты [5]. Потенциальный противоопухолевый эффект 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 основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину, и непрямом, имеющем значение в регуляции нормальных клеток, которые экспрессируют рецепторы к соматостатину. Непрямое действие является результатом ингибирования секреции фак-

торов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и трансформирующий фактор роста (TGF). IGF-1 вырабатывается главным образом в печени и стромальных клетках ПЖ. До 90% IGF-1 в крови образует комплекс с протеином, связывающий инсулиноподобный фактор роста 3-го типа (IGFBP-3). Свободный IGF-1, связываясь с соответствующими рецепторами, находящимися на эпителиальных клетках ПЖ, стимулирует их рост и развитие. Под действием плазминогенного активатора класса урокиназ, который вырабатывается опухолевыми клетками ПЖ, а также под действием простатспецифического антигена (ПСА) происходит расщепление IGFBP-3. Это снижает аффинность IGFBP-3 для связывания с IGF-1 и создает благоприятные условия для взаимодействия IGF-1 с соответствующим рецептором, что приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания [6]. Назначение аналогов соматостатина уменьшает синтез IGF-1 главным образом в печени [7]. Назначение дексаметазона снижает биодоступность IGF-1 в метастатические костные очаги [8].

Проведен ряд клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения пролонгированной формы октреотида с дексаметазоном на фоне медикаментозной кастрации аналогами ГнРГ у больных КРППЖ. М. Koutsilieris и соавт. [9] в ходе исследования II фазы с участием 38 больных оценивали эффективность комбинации пролонгированной формы октреотида с дексаметазоном у больных КРППЖ на фоне терапии аналогом ГнРГ. Средний возраст пациентов составлял 71,8 года, костные метастазы (не менее 6 очагов) имелись у всех пациентов. В 44,7% случаев пациентам была проведена предшествующая химиотерапия эстрамустином с этопозидом или митоксантроном с преднизолоном и в 13,2% случаев — предшествующая изотопная терапия. Средний уровень боли составлял 4 балла. Средние исходные биохимические параметры: ПСА — 331,7 нг/мл, кислая фосфатаза — 560,5 Ед/л, тартратрезистентная кислая фосфатаза — 14,14 Ед/л, IGF-1 — 182,1 нг/мл, тестостерон — 0,28 нг/мл. Схема лечения представляла внутримышечное введение пролонгированной формы октреотида в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации аналогами ГнРГ или орхиэктомии в сочетании с пероральным применением дексаметазона. У 33 (60,5%) из 38 больных отмечен клинический ответ на лечение (снижение уровня ПСА на 50% и более), стабилизация (прекращение повышения уровня ПСА) отмечена у 9 (21%) пациентов. Рост уровня ПСА отмечен у 7 (18,4%) больных. Средняя продолжительность времени до достижения исходного уровня ПСА составила 12 мес, средняя продолжительность времени до прогрессирования — 7 мес, общая выживаемость — 18 мес. Отмеченные побочные эффекты комбинированной терапии

были слабо выражены и легко поддавались коррекции [9].

#### Материалы и методы

С 2008 г. в Алтайском краевом онкологическом диспансере 15 пациентов в возрасте от 58 до 78 лет с КРППЖ получали лечение пролонгированной формой октреотида. У всех пациентов диагноз верифицирован гистологически: у 7 — умеренно-дифференцированная аденокарцинома, а у 8 — низкодифференцированная аденокарцинома. На момент начала лечения 10 пациентам ранее была выполнена хирургическая кастрация, а 5 — проведена медикаментозная кастрация. Все пациенты имели костные метастазы. Средний уровень сывороточного тестостерона составлял 0,8 нг/мл. Помимо гормональной терапии в различных режимах, которую ранее получали все без исключения пациенты, применяли также другие виды специализированного лечения. Три пациента получили паллиативную дистанционную лучевую терапию на костные метастазы, 4 — лечение бисфосфонатами. Эффективность лекарственного лечения оценивали после каждого курса комбинированной терапии, осуществляя тщательный гематологический контроль, определение уровня ПСА сыворотки крови, оценку качества жизни и уровня болевого синдрома. При обследовании пациента проводили оценку общего состояния по шкале Карновского и болевого синдрома по шкале Колемана.

При положительном ответе на лечение комбинированную терапию продолжали до момента наступления прогрессии. 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. Пролонгированную форму октреотида вводили внутримышечно по 20 мг каждые 28 дней в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг в течение первого месяца, 2 мг в течение следующих 2 нед терапии, 1 мг — в качестве поддерживающей дозы до конца курса лечения.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ продолжительность общего эффекта исчисляли от даты начала лечения до даты первого проявления прогрессирования заболевания. Продолжительность полного эффекта измеряли от даты первичной регистрации полного эффекта до даты появления первых признаков прогрессирования. Для частичного эффекта отсчет производили от начала лечения. В качестве основного критерия оценки отдаленных результатов лечения принимали продолжительность жизни (общую выживаемость), которую определяли для каждого пациента как время от начала лечения до даты последнего визита или смерти.

**Результаты и обсуждение**

При контроле ПСА выявили, что у 9 (60%) больных отмечена положительная динамика на фоне комбинированного лечения, у 4 (26,7%) — стабилизация опухолевого процесса и только у 2 (13,3%) пациентов зарегистрирован отрицательный ответ на лечение. Результаты терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение уровня ПСА

Всего больных, n (%)	Снижение уровня ПСА, n (%)	Стабилизация уровня ПСА, n (%)	Нарастание уровня ПСА, n (%)
15 (100)	9 (60)	4 (26,7)	2 (13,3)

Таблица 2. Основные результаты применения октреотида и дексаметазона

Число больных, n (%)	Снижение уровня ПСА, n (%)	Уменьшение болевого синдрома, n (%)	Появление новых метастазов за 6 мес, n (%)
15 (100)	9 (60)	12 (80)	2 (13,3)

Таким образом, более 86% больных положительно ответили на комбинированное лечение по схеме «продолжительная форма октреотида + дексаметазон» ( $p < 0,005$ ).

Средний индекс шкалы Карновского до лечения составлял 72%, после 6 мес лечения — 82%. Оценив болевой синдром, отмечали частичную, а у некоторых больных полную регрессию болевого синдрома. Средний уровень индекса боли по шкале Колемана за время исследования снизился в 1,5 раза, что безусловно считается хорошим результатом для этой категории больных.

В табл. 2 представлены основные результаты комбинированного лечения по схеме «продолжительная форма октреотида + дексаметазон». У 9 (60%) пациентов отмечали снижение уровня ПСА, у 12 (80%) — уменьшение или отсутствие болевого синдрома, и только у 2 (13,3%) были выявлены новые метастазы в течение 6 мес лечения.

Из 15 пациентов, получавших комбинированную терапию продолжительной формой октреотида, у 13 (86,6%) не отмечено прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес. Из них регрессию показателя ПСА отмечали у 9 (60%) больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 мес.

Побочных эффектов при комбинированной терапии КРРПЖ продолжительной формой октреотида с дексаметазоном не отмечали. В связи с этим особенно оправдано применение данной комбинации у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, в первую очередь сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, аритмии). Кроме того, назначение продолжительной формы октреотида актуально у пациентов с интермиттирующей хронической почечной недостаточностью. При отсутствии возможности или при наличии противопоказаний к проведению лечения таксанами октреотид также остается практически единственным лекарственным препаратом в резерве врача для назначения больным КРРПЖ, позволяющим продлить период до прогрессирования у этой тяжелой группы пациентов и предоставить им возможность получать дальнейшую терапию.

**Заключение**

Использование продолжительной формы октреотида в сочетании с дексаметазоном дало положительные результаты с отсутствием побочных эффектов у 86,6% больных КРРПЖ исследуемой группы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 году. М., 2005.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ МНИОН им. П.А.Герцена Росмедтехнологий, 2009.
3. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011.
4. Isaacs J.T. The biology of hormone-refractory prostate cancer. Why does it develop? Urol Clin North Am 1999;26:263–73.
5. Vainas I.G. Octreotide in the Management of Hormone-Refractory Prostate Cancer. Chemotherapy 2001;47 (Suppl 2);109–26.
6. Mitsiades C.S., Mitsiades N.S., McMullan C.J. et al. 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.
7. Le Roith D., Bandy C., Yakat S. et al. The somatomedin hypothesis: 2001. Endocr Rev 2001;22:53–74.
8. Reyes-Moreno C., Frenette G., Boulanger J. et al. Mediation of glucocorticoid receptor function by transforming growth factor beta I expression in human PC-3 prostate cancer cells. Prostate 1995; 26:260–9.
9. 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;1;10(13):4398–405.