

## Опыт применения октреотида-депо в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Г.П. Колесников

Московская городская онкологическая больница № 62; Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27

Контакты: Геннадий Петрович Колесников kolesnikovgp@mail.ru

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) — одна из наиболее сложных и нерешенных проблем в онкоурологии. Возможным направлением в его лечении является назначение аналога соматостатина октреотида-депо отечественного производства. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения депо-формой октреотида 30 мг и дексаметазоном у 20 пациентов с КРРПЖ в возрасте от 58 до 89 лет на фоне продолжающейся андрогенной депривации. Продолжительность исследования — 3 мес. Ответ оценивали по уровню простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови, динамике показателей общего и биохимического анализа крови, уровню болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента. Суммарный ответ по снижению ПСА получен у 70 % пациентов, в целом лучшие результаты достигнуты в группе получавших октреотид до химиотерапии доцетакселом. Переносимость октреотида-депо с дексаметазоном во всех случаях была хорошей, значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических, не отмечено.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, кастрационная резистентность, химиотерапия, аналоги соматостатина, октреотид-депо, простатспецифический антиген, анализ крови, эффективность лечения, безопасность терапии

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-85-88

### Experience with octreotide depot in the treatment of castration-resistant prostate cancer

G.P. Kolesnikov

Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two; Stepanovskoe Settlement, Istra Township 27, Krasnorgorsky District, Moscow Region 143423, Russia

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is one of the most complex and unsolved problems in urologic oncology. The somatostatin analogue octreotide depot made in Russia may be used for its treatment. The paper gives the results of a trial of the efficiency and safety of treatment with octreotide depot 30 mg and dexamethasone in 20 patients aged 58 to 89 years with CRPC during continued androgen deprivation therapy. The duration of the trial was 3 months. A response was assessed from the serum levels of prostate-specific antigen (PSA), the time course of changes in general and biochemical blood test values, the degree of pain syndrome, and improvement in quality of life in a patient. A total response in reducing PSA was obtained in 70 % of the patents; overall, the best results were achieved in the group receiving octreotide before chemotherapy with docetaxel. The tolerability of octreotide depot with dexamethasone was good in all cases; no obvious adverse hematological and clinical reactions were noted.

**Key words:** prostate cancer, castration resistance, chemotherapy, somatostatin analogue, octreotide depot, prostate-specific antigen, blood analysis, treatment efficiency, therapy safety

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем онкологии в связи с высокой заболеваемостью и не всегда удовлетворительными результатами лечения. Так, заболеваемость в России при продолжающемся неуклонном росте в 2012 г. составила 40,2 на 100 тыс. мужчин, зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, а среднегодовой прирост — 9,83 %, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя [1–3]. Гормональная терапия РПЖ, направленная на блокаду синтеза тестостерона, широко используется для лечения первичных распространенных форм РПЖ, а также рецидивов после локальных методов

лечения (радикальная простатэктомия и лучевая терапия), но эффективность ее ограничена во времени, и у большинства пациентов рано или поздно (в среднем через 2 года) развивается кастрационная резистентность [4–7].

Особая проблема онкоурологии — кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Несмотря на появление в последнее время нескольких новых опций в его лечении (абиратерон, химиотерапия (ХТ) доцетакселом и кабазитакселом, энзалутамид), результаты пока весьма неутешительны, продолжительность ответа на применение данных медикаментозных методов воздействия невелика, выбор наиболее рациональной тактики представляет

большие сложности, и поиск дополнительных возможностей лечения весьма актуален [8, 9]. Одним из потенциальных направлений в лечении КРРПЖ может быть назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия (октреотид) в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации [4, 10].

Идея применения аналогов соматостатина основана на том, что РПЖ по клеточному составу неоднороден, наряду с андрогензависимыми клетками содержит, хотя и в меньшем количестве, клетки с нейроэндокринной дифференцировкой, экспрессирующие рецепторы к соматостатину и потенциально являющиеся мишенями при лечении заболевания [4, 10, 11]. Подтверждает наличие таких клеток при РПЖ выявление с помощью иммуногистохимического анализа маркера нейроэндокринной дифференцировки хромогранина А [11, 12].

В настоящее время имеется ряд клинических исследований, которые показали эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина (октреотида в дозе 20 и 30 мг) с дексаметазоном на фоне медикаментозной или хирургической кастрации у больных КРРПЖ [13–19]. Ответ на лечение по снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА) достигает 60 %, отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес — 88 %, уменьшение болевого синдрома — 80 % и общий объективный клинический положительный ответ — 85 % [4, 10].

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности лечения больных КРРПЖ октреотидом-депо 30 мг в комбинации с дексаметазоном на фоне кастрационной терапии как у не получавших цитотоксической терапии, так и после лечения доцетаксолом.

### Материалы и методы

С февраля по май 2014 г. в поликлинике Московской городской онкологической больницы № 62 получали лечение депо-формой октреотида 30 мг и дексаметазоном 20 пациентов с КРРПЖ в возрасте от 58 до 89 лет. Средний возраст больных составил 72,3 года. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе ( $n = 10$ ) получали терапию до ХТ (после завершения лечения антиандрогенами), во 2-й ( $n = 10$ ) — во время прогрессирования КРРПЖ после ХТ первой линии доцетаксолом.

У всех пациентов при гистологической верификации диагноза преобладали низко- и недифференцированные формы РПЖ. В исследование были включены только больные метастатическим КРРПЖ. У подавляющего большинства пациентов уровень ПСА достигал 50 нг/мл и более при генерализованном опухолевом процессе. Отдаленные метастазы представлены в основном костными депозитами.

Все пациенты до развития кастрационной резистентности получали гормональную терапию под контролем уровня ПСА и тестостерона и продолжали получать андрогенную депривацию в течение всего периода лечения октреотидом. Определение уровня тестостерона сыворотки крови показало, что у всех пациентов он был кастрационным и составил в среднем 10,5 нг/дл, только у 2 пациентов был  $> 20$  нг/дл (25 нг/дл и 29 нг/дл).

Все пациенты в обеих группах получили по 3 цикла октреотида-депо 30 мг каждые 28 дней.

У 8 пациентов статус активности по шкале Карновского до лечения октреотидом составил 80–100 %, у 10 — 60–70 % и у 2 больных — 50–60 %. Следует отметить, что больные после химиотерапевтического лечения имели более отягощенный соматический статус.

У большинства пациентов имелся болевой синдром разной степени выраженности, при этом 3 (15 %) не нуждались в обезболивании, 9 (45 %) нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики, 4 (20 %) периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома, 4 (20 %) нуждались в постоянном приеме наркотических 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. При обследовании пациента проводили оценку общего состояния по шкале Карновского и болевого синдрома по шкале ВОЗ.

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. Депо-форму октреотида вводили внутримышечно по 30 мг каждые 28 дней в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг в течение 1-го месяца, 2 мг в течение следующих 2 нед и 1 мг в качестве поддерживающей дозы до конца курса лечения.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в обеих группах при лечении октреотидом-депо с дексаметазоном большинство пациентов имели положительную динамику ПСА: 60 % — в группе до ХТ и 40 % — в группе после ХТ. В 1-й группе снижение уровня ПСА более 50 % отмечено у 40 % пациентов, во 2-й группе — у 30 %. Снижение уровня ПСА более 80 % в 1-й группе зарегистрировано в 20 %, во 2-й — в 10 % случаев. Стабилизация ПСА наблюдалась у 10 % пациентов 1-й группы и у 30 % — 2-й. В целом суммарный ответ по уровню ПСА составил 70 % у получавших октреотид как до ХТ, так и после ХТ (табл. 1). В остальных наблюдениях (по 30 % в каждой группе) ответа на лече-

Таблица 1. Динамика уровня ПСА при лечении октреотидом-депо

Показатель	До ХТ (n = 10), абс. (%)	После ХТ (n = 10), абс. (%)
Суммарный ответ	7 (70)	7 (70)
Снижение уровня ПСА > 50 %	4 (40)	3 (30)
Снижение уровня ПСА > 80 %	2 (20)	1 (10)
Стабилизация ПСА	1 (10)	3 (30)

ние по ПСА не отмечено, наблюдалось прогрессирование заболевания.

Ответ на лечение октреотидом по улучшению физического статуса пациента представлен в табл. 2.

Изменение статуса активности в положительную сторону объективно и по самооценке пациента произошло у 2 (20 %) пациентов 1-й группы и у 2 (20 %) во 2-й группе.

Динамика болевого синдрома на фоне лечения октреотидом представлена в табл. 3.

Как следует из представленных данных, снижение болевого синдрома при лечении октреотидом, во многом определяющее качество жизни, отмечено у 30 % больных 1-й группы и у 40 % 2-й группы (более тяжелой исходно).

При этом следует отметить, что у некоторых пациентов ответ по ПСА был после 2-го и даже 3-го цикла лечения, поэтому, возможно, краткость наблюдения

не позволила получить более ощутимые результаты как по уровню ПСА, так и по улучшению общего состояния.

Переносимость октреотида-депо с дексаметазоном во всех случаях была хорошая, значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических не отмечено, отказа от лечения по причине нежелательных явлений не наблюдали.

### Выводы

Октреотид-депо – эффективный отечественный длительно действующий аналог соматостатина, способный оказывать лечебный эффект в комбинации с дексаметазоном у 70 % больных КРРПЖ.

Октреотид-депо является препаратом с благоприятным профилем переносимости. У всех больных, которым проводилась комбинированная терапия, значимых побочных эффектов и нежелательных явлений не отмечено.

Применение октреотида-депо в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии КРРПЖ, это открывает дополнительные возможности лекарственного лечения данной прогностически неблагоприятной категории онкологических больных.

Сегодня можно говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина длительно-го действия у пациентов с КРРПЖ, такое применение более эффективно до ХТ 1-й линии доцетакселом.

Таблица 2. Динамика статуса активности больных при лечении октреотидом

Градация по Карновскому, %	До ХТ (n = 10)		После ХТ (n = 10)	
	до лечения, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)	до лечения, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)
80–100 (n = 8)	5 (50)	7 (70)	3 (30)	4 (40)
60–70 (n = 10)	5 (50)	3 (30)	5 (50)	5 (50)
50–60 (n = 2)	0	0	2 (20)	1 (10)

Таблица 3. Характеристика болевого синдрома у пациентов в группах по шкале ВОЗ

Градация боли (ВОЗ), балл	До ХТ (n = 10)		После ХТ (n = 10)	
	до лечения абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)	до лечения, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)
0	3 (30)	6 (60)	0	2 (20)
1	6 (60)	4 (40)	3 (30)	3 (30)
2	1 (10)	0	3 (30)	2 (20)
3	—	—	4 (40)	3 (30)
4	—	—	—	—

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.А. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.A. Petrova. M.: FSBE «P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of health of Russia, 2014. (In Russ.)].
2. Князев Е.Н., Фомичева К.А., Ньюшко К.М. и др. Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2014;(4): 14–22. [Knyazev E.N., Fomicheva K.A., Nyushko K.M. et al. Topical issues of prostate cancer molecular diagnostics. Onkourologiya = Oncourology 2014;(4): 14–22. (In Russ.)].
3. Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы. Стандартный подход и результаты инновационных исследований. Онкоурология 2014;(4):70–4. [Nyushko K.M., Alexeev B.Ya., Kalpinsky A.S., Kaprin A.D. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. Standard approach and results of innovational studies. Onkourologiya = Oncourology 2014;(4):70–4. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Аналог соматостатина пролонгированного действия октреотид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(5):53–56. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskevich A.A., Rusakov I.G. Octreotide- analog of extended release somatostatin in patients with castration resistant prostate cancer. Oncologiya. Journal im. P.A. Hertzena = Oncology. P.A. Hertzen Journal 2014;(5):53–56. (In Russ.)].
5. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. В кн.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31. [Matveev B.P., Bukharkin B.V., Kalinin S.A. Management of hormone-refractory prostate cancer. Lib.: Materials of Conference «Oncologic urology: from research to clinical practice (contemporary opportunities of prostate, bladder and kidney carcinomas management)». Moscow, 2004. Pp. 28–31. (In Russ.)].
6. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone – refractory prostate cancer. Eur Urol 2003; Suppl. 2:1–2.
7. Crawford D.E., Rosenblum M., Ziada A.M. et al. Overview: hormone – refractory prostate cancer. Urology 1999;54 (6A, Suppl.):1–7.
8. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 723–79. [Clinical oncourology. Edited by B.P. Matveev. Moscow: ABV-press, 2011. Pp. 723–79. (In Russ.)].
9. Kish J., Bukkapatnam R., Palazzo F. The treatment challenge of hormonerefractory prostate cancer. Cancer Care 2001;8(6): 487–95.
10. 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. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A. Opportunities of somatostatin analogs for the management of castration-refractory prostate cancer. Oncologiya. Journal im. P.A. Hertzena = Oncology. P.A. Hertzen Journal 2012;(1): 73–6. (In Russ.)].
11. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П. и др. Значение выявления нейроэндокринной дифференцировки при раке предстательной железы. Онкоурология 2013;(4):43–6. [Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Sergeyko I.P. et al. Significance of neuroendocrinal differentiation revealing at prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013;(4):43–6. (In Russ.)].
12. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. Показатели хромогранина А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2014;(1):2–7. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. Chromogranin A levels in blood serum at various prostate diseases. Experimental and Clinical Urology 2014;(1):2–7. (In Russ.)].
13. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(4):71–3. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience of Octreotideadministration in patients with castration-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2011;(4):71–3. (In Russ.)].
14. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):84–7. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Nyushko K.M. Role of somatostatinanalogs in management of patients with hormone-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2011;(2):84–7. (In Russ.)].
15. Ганов Д.И., Варламов С.А. Первый опыт применения октреотида у пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы. Материалы IV конгресса РООУ. Онкоурология 2009; с. 32. [Ganov D.I., Varlamov S.A. First experience of octreotideadministration in patients with hormone-refractory prostate cancer. Materials of IV Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2009; p. 32. (In Russ.)].
16. 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 РООУ. Онкоурология 2010; с. 34–35. [Alekseev B.Ya., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analogs in management of hormone-refractory prostate cancer before and after chemotherapy. Materials of V Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2010; Pp. 34–35. (In Russ.)].
17. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Октреотид в лечении рака предстательной железы. Материалы V конгресса РООУ. Онкоурология 2010; с. 48. [Ganov D.I., Varlamov S.A., Lazarev A.F. Octreotide in management of prostate cancer. Materials of V Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2010; p. 48. (In Russ.)].
18. Ганов Д.И., Варламов С.А. Октреотид и гормонорефрактерный метастатический рак предстательной железы. Материалы VI конгресса РООУ. Онкоурология 2011; с. 69. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Octreotide and hormone-refractory metastatic prostate cancer. Materials of IV Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2011; p. 69. (In Russ.)].
19. Березин П.Г. Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место октреотида-лонг в лечении больных. Материалы VII конгресса РООУ. Онкоурология 2012; с. 28–29. [Berezin P.G. Castration-refractory prostate cancer: Role of Octreotide-longin management of patients. Materials of VII Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2012; Pp. 28–29. (In Russ.)].