

Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы: эффективность и переносимость

Г.П. Колесников, А.С. Семков, А.А. Быстров, И.Н. Наумова

ГАУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423, Московская обл., пос. Истра, 27

Контакты: Геннадий Петрович Колесников kolesnikovgp@mail.ru

Одной из наиболее сложных и окончательно не решенных проблем онкоурологии в настоящее время является кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРПЖ). Возможное направление в его лечении — назначение аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-лонг.

В настоящей работе представлен опыт лечения Октреотидом-лонг 30 мг и дексаметазоном 69 пациентов с КРПЖ с февраля 2014 г. по март 2016 г., проведена оценка эффективности и безопасности терапии. Возраст пациентов варьировал от 56 до 89 лет, у всех продолжалась андрогенная депривация в постоянном режиме. Ответ на лечение оценивали клинически: по изменению уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, динамике показателей общего и биохимического анализов крови, уровню болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента. Суммарный ответ по снижению и стабилизации уровня ПСА был достигнут у 70,9 % больных, в целом лучшие результаты наблюдались в группе пациентов, получавших Октреотид-лонг до химиотерапии 1-й линии доцетакселом. Переносимость Октреотида-лонг в комбинации с дексаметазоном во всех случаях была хорошей. Значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических, не отмечено. Не зарегистрировано отмены препарата из-за непереносимости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, методы лечения, гормональная терапия, кастрационная резистентность, выживаемость, аналоги соматостатина, Октреотид-лонг, эффективность лечения, побочные эффекты

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-96-101

Somatostatin analogs in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: efficacy and tolerability

G.P. Kolesnikov, A.S. Semkov, A.A. Bystrov, I.N. Naumova

State Autonomous Healthcare Institution Moscow "Moscow City Oncological Hospital No. 62; Department of Healthcare, Moscow"; 27 Istra Settlement, Moscow Region, 143423, Russia

Castrate-resistant prostate cancer (CRPC) is one of the most complex and currently completely unsolved problems of oncurology. Possible novel treatment of CRPC is administration of Octreotide Long, long-acting somatostatin analogue.

In this paper we have shown an experience of treatment with Octreotide Long 30 mg and dexamethasone in 69 CRPC patients from February 2014 to March 2016. We have assessed an efficacy and safety of the therapy. Age of patients ranged from 56 to 89 years, all patients had continued androgen deprivation. Response to the treatment was assessed clinically by the following factors: change in the level of prostate specific antigen (PSA) in serum, dynamics of indicators of general and biochemical blood tests, the level of pain syndrome and improvement in the patient's quality of life. Total response to reduction and stabilization of PSA level was achieved in 70.9 % of patients. In general, the best results were observed in the group of patients treated with Octreotide Long before first-line chemotherapy with docetaxel. Tolerability of Octreotide Long in combination with dexamethasone in all cases was good. No significant side effects — neither hematological, nor clinical were noted. We also did not register any cases of drug discontinuation due to its intolerance.

Keywords: prostate cancer, morbidity, methods of treatment, hormonal therapy, castration resistance, survival rate, somatostatin analogues, Octreotide Long, effectiveness of treatment, side effects

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в России в последние годы продолжает расти. В 2014 г. зарегистрировано более 34 тыс. новых случаев, а прирост заболеваемости за последнее 10-летие составил 157,78 %, опередив по этому показателю другие злокачественные опухоли. РПЖ на сегодня явля-

ется одной из наиболее актуальных проблем онкологии в связи как с высоким уровнем заболеваемости и продолжающимся его ростом, так и с не всегда удовлетворяющими результатами лечения [1–4].

Несмотря на разработанный и доступный алгоритм диагностики РПЖ, повсеместное внедрение исследования уровня простатического специфического

антигена (ПСА) у мужчин старше 50 лет, у 49,6 % больных с впервые выявленным РПЖ диагностируют местно-распространенные и метастатические формы заболевания [1].

Гормональная терапия местно-распространенных и метастатических форм РПЖ, направленная на блокаду синтеза тестостерона и устранение андрогенной стимуляции опухоли, широко используется в отношении первичных гормонально-чувствительных 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 [4–9]. Назначение стероидных и нестероидных антиандрогенов, эстрогенов, химиотерапии, радиофармпрепаратов, некоторые из которых достаточно токсичны, дает непродолжительный эффект [4].

Особая проблема онкоурологии – кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), резко ухудшающий прогноз заболевания. Несмотря на появление в последнее время нескольких новых опций (абиратерон, энзалутамид, альфарадин, химиотерапия доцетаксолом и кабазитаксолом), результаты его лечения пока весьма неутешительны, продолжительность ответа на применение данных медикаментозных методов воздействия невелика, выбор наиболее рациональной тактики представляет большие сложности, в связи с чем поиск дополнительных возможностей терапии остается весьма актуальным [7–10]. Одним из направлений в лечении КРРПЖ может быть назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-лонг) в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации [5, 10].

Противоопухолевое действие соматостатина связывают с торможением клеточного роста и неангиогенеза в раковых клетках, увеличением интенсивности их апоптоза, а степень ингибирующего эффекта зависит от экспрессии рецепторов к соматостатину [4].

Идея применения аналогов соматостатина основана на том, что РПЖ по клеточному составу неоднороден, наряду с андроген-зависимыми клетками содержит, хотя и в меньшем количестве, клетки с нейроэндокринной дифференцировкой, экспрессирующие рецепторы к соматостатину и потенциально являющиеся мишенями при лечении РПЖ [4, 5, 11, 12]. Подтверждает наличие таких клеток при РПЖ иммуногистохимическое выявление маркера нейроэндокринной дифференцировки хромогранина А [12, 13], хотя его роль как предиктора ответа на аналоги соматостатина именно при лечении РПЖ четко не установлена.

В последние годы в России опубликованы результаты ряда клинических исследований, показавших эффективность и безопасность применения аналогов

соматостатина (Октреотид-лонг в дозе 20 и 30 мг) в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся медикаментозной или хирургической кастрации у больных КРРПЖ [14–21]. Положительный эффект на лечение по снижению уровня ПСА достигнут у 60 % пациентов, отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес – у 88 %, уменьшение болевого синдрома – у 80 % и общий объективный клинический положительный ответ – у 85 % [4, 5, 11, 14]. В этих исследованиях было установлено, что наиболее эффективной дозой Октреотида-лонг при лечении КРРПЖ является 30 мг 1 раз в 28 дней. Лечение хорошо переносится пациентами, лучшие результаты получены при назначении Октреотида-лонг до проведения химиотерапии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность использования в рутинной клинической практике при лечении больных КРРПЖ депо-формы аналога соматостатина Октреотида-лонг в дозе 30 мг в комбинации с дексаметазоном на фоне кастрационной терапии как до назначения цитотоксической терапии, так и после применения доцетаксела.

Материалы и методы

С февраля по май 2014 г. в поликлинике МГОБ № 62 было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности лечения депо-формой Октреотида-лонг в дозе 30 мг и дексаметазоном пациентов с КРРПЖ. После получения положительных результатов лечения и оценки безопасности Октреотид-лонг стал применяться в рутинной клинической практике. До марта 2016 г. нами был накоплен опыт терапии Октреотидом-лонг 69 пациентов КРРПЖ, результаты которого представлены ниже.

Возраст включенных в анализ пациентов варьировал от 54 до 89 лет (в среднем – 69,2 года). Более половины (58,0 %) мужчин были в возрасте 60–69 лет, 19 (27,5 %) – моложе 60 лет, остальные (14,5 %) – старше 70 лет. Гистологически у всех пациентов верифицирована аденокарцинома предстательной железы преимущественно умеренной и низкой степени дифференцировки по шкале Глисона (табл. 1).

Таблица 1. Гистологическая характеристика опухоли

Сумма баллов по шкале Глисона	Число пациентов, n (%)
6	22 (31,9)
7–8	39 (56,5)
9–10	8 (11,6)

До развития кастрационной резистентности пациенты получали различные виды лечения РПЖ: только гормональную терапию – в 41 (59,4 %) случае; ради-

кальную простатэктомию – в 11 (15,9 %), в том числе имели место последующие рецидив и прогрессирующие заболевания; лучевую терапию на предстательную железу (чаще в комбинации с гормональным лечением) – в 17 (24,6 %), в том числе имело место последующее прогрессирующее заболевание в разные сроки, из них у 2 пациентов – после брахитерапии.

На момент лечения Октреотидом-лонг все больные имели метастатический КРРПЖ, отдаленные метастазы представлены в основном костными депозитами, подтвержденными остеосцинтиграфией, магнитно-резонансной томографией или мультиспиральной компьютерной томографией, с количеством костных очагов от 1 до суперскана. Метастазы в отдаленных лимфатических узлах и паренхиматозных органах (в основном в сочетании с костными) выявлены только у 8 (11,6 %) пациентов. Уровень ПСА до назначения Октреотида-лонг у подавляющего большинства больных достигал 50 нг/мл и более при генерализованном опухолевом процессе.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ($n = 31$) больные получали лечение до химиотерапии (после завершения курса антиандрогенов), во 2-ю группу ($n = 38$) включили пациентов с прогрессирующим КРРПЖ после химиотерапии 1-й линии доцетакселом.

Депо-форму Октреотида-лонг вводили внутримышечно в дозе 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 Октреотидом-лонг. Все больные продолжали получать андроген-депривационную терапию с подтвержденным кастрационным уровнем тестостерона крови в течение всего периода лечения Октреотидом-лонг. Определение уровня тестостерона сыворотки крови показало, что у всех пациентов он был кастрационным и составил в среднем 10,2 нг/дл, и только у 6 пациентов – выше 20,0 нг/дл.

Эффективность лекарственного лечения оценивали перед каждым очередным введением Октреотида-лонг по уровню ПСА сыворотки крови, динамике общего состояния и физического статуса пациента по шкале Карновского, качества жизни и болевого синдрома по шкале Всемирной организации здравоохранения, регулярно осуществляли гематологический контроль.

Перед началом лечения Октреотидом-лонг статус активности по шкале Карновского у 18 (26 %) пациентов был оценен как 80–100 %, у 31 (45 %) – как 60–70 % и у 20 (29 %) – как 50–60 %. Следует отметить, что больные после химиотерапевтического лечения имели исходно более отягощенный соматический статус. Болевой синдром отсутствовал у 5 (7,2 %) пациентов, у большинства же имелись боли разной степени вы-

раженности, при этом только 9 (14,0 %) больных не нуждались в обезболивании, 29 (45,3 %) нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики, 13 (20,3 %) периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома и еще 13 (20,3 %) нуждались в постоянном приеме опиоидных препаратов.

Результат терапии Октреотидом-лонг оценивали как положительный, если отмечали снижение или стабилизацию уровня ПСА сыворотки крови, положительную динамику показателей общего и биохимического анализов крови, снижение уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Лечение продолжалось до клинического прогрессирования или значительного (более 50 % от предыдущего значения) повышения уровня ПСА за 2 мес терапии, или увеличения размера метастатических очагов более чем на 20 %, или появления новых очагов.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения КРРПЖ депо-формой Октреотида-лонг с дексаметазоном показал, что в обеих группах большинство пациентов ответили на лечение, но продолжительность ответа без прогрессирования в группе до химиотерапии была выше. Число циклов лечения в 1-й группе составило от 2 до 25 (в среднем 6,8), во 2-й – от 2 до 14 (в среднем 5,1).

Имели положительную динамику уровня ПСА через 3 мес от начала лечения 61,2 % пациентов в группе до химиотерапии и 36,8 % в группе после химиотерапии. В 1-й группе снижение уровня ПСА более чем на 50 % отмечено у 41,9 % пациентов, во 2-й – у 28,9 %. Снижение уровня ПСА более чем на 80 % в 1-й группе зарегистрировано в 19,3 % случаев, во 2-й – в 7,9 %. Стабилизация уровня ПСА наблюдалась у 9,8 % пациентов 1-й группы и у 23,7 % 2-й. В целом суммарный ответ по уровню ПСА (снижение + стабилизация) достигнут у 70,9 % больных, получавших терапию препаратом Октреотид-лонг до цитотоксической терапии и у 23,7 % после химиотерапии (табл. 2).

В остальных наблюдениях (29,1 % в 1-й группе и 39,5 % во 2-й) ответа на лечение по уровню ПСА не получено, наблюдалось прогрессирующее заболевание, вследствие чего после 2 циклов Октреотид-лонг был отменен. Ответ на лечение по улучшению активности и физического статуса пациентов представлен в табл. 3.

Изменение статуса активности в положительную сторону объективно и по самооценке произошло у 8 (25,8 %) пациентов 1-й группы и у 8 (21,0 %) 2-й. Динамика болевого синдрома на фоне лечения Октреотидом-лонг представлена в табл. 4.

Из представленных данных следует, что снижение болевого синдрома при лечении препаратом Октреотид-лонг, во многом определяющее качество жизни, отме-

Таблица 2. Динамика уровня простатического специфического антигена при лечении препаратом Октреотид-лонг

Показатель	Октреотид-лонг до химиотерапии (n = 31)		Октреотид-лонг после химиотерапии (n = 38)	
	n	%	n	%
Суммарный ответ	22	70,9	23	60,5
Снижение уровня простатического специфического антигена > 50 %	13	41,9	11	28,9
Снижение уровня простатического специфического антигена > 80 %	6	19,3	3	7,9
Стабилизация уровня простатического специфического антигена	3	9,8	9	23,7

чено у 8 (25,8 %) больных 1-й группы и у 11 (28,9 %) 2-й группы (более тяжелой исходно).

При этом следует отметить, что у некоторых пациентов ответ по уровню ПСА наступал после 2-го и даже 3-го цикла терапии, поэтому при незначительном росте уровня ПСА (менее 50 % от предыдущего результата) и стабилизации или улучшении по клиническим данным не следует спешить с отменой препарата, так как возможен более поздний и достаточно продолжительный ответ как по уровню ПСА, так и по улучшению общего состояния.

Таблица 3. Динамика статуса активности больных при лечении препаратом Октреотид-лонг

Статус по шкале Карновского, %	Октреотид-лонг до химиотерапии (n = 31)		Октреотид-лонг после химиотерапии (n = 38)	
	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)
80–100, n = 18	11 (36,5)	16 (51,6)	7 (18,4)	9 (23,7)
60–70, n = 31	17 (54,8)	15 (48,4)	14 (36,8)	18 (47,4)
50–60, n = 20	3 (9,7)	0	17 (44,7)	11 (28,9)

Таблица 4. Характеристика болевого синдрома у пациентов в группах по шкале Всемирной организации здравоохранения

Балл	Октреотид-лонг до химиотерапии (n = 31)		Октреотид-лонг после химиотерапии (n = 38)	
	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)
0	9 (29,0)	14 (45,2)	0	4 (10,5)
1	18 (58,0)	16 (51,6)	13 (34,2)	16 (42,1)
2	4 (12,9)	1 (3,2)	16 (42,1)	14 (36,8)
3	0	0	9 (23,7)	4 (10,5)
4	0	0	0	0

Попытка у 2 пациентов повысить дозу препарата Октреотид-лонг с 30 до 40 мг при повышении уровня ПСА после достаточно длительной стабилизации (более 6 и 8 мес соответственно) успеха не принесла, продолжалось прогрессирование, переносимость препарата при этом оставалась хорошей.

Определение уровня хромогранина А в крови в 8 наблюдениях в целях использовать его как предиктор ответа на терапию препаратом Октреотид-лонг при КРРПЖ результатов не принесло, корреляции его уровня с частотой положительных результатов установить не удалось. Возможно, это связано с малым количеством наблюдений, либо его уровень лучше определять в биопсийном материале.

Переносимость препарата Октреотид-лонг 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 зарегистрировано.

Выводы

- Аналог соматостатина пролонгированного действия Октреотид-лонг – эффективный отечественный препарат, позволяющий получить лечебный эффект при использовании в дозе 30 мг в комбинации с дексаметазоном у 70,9 % больных КРРПЖ.

- Более эффективно и целесообразно проведение терапии аналогами соматостатина длительного действия у пациентов с КРРПЖ до химиотерапии 1-й линии доцетакселом. Суммарный ответ по уровню ПСА

на лечение (снижение + стабилизация) получен у 70,9 % больных в группе до химиотерапии и у 60,5 % после.

- Продолжительность положительного ответа на терапию препаратом Октреотид-лонг 30 мг в сочетании с дексаметазоном также была выше в группе пациентов до химиотерапии. Количество циклов лечения в 1-й группе составило от 2 до 25 (в среднем 6,8), во 2-й – от 2 до 14 (в среднем 5,1).

- Октреотид-лонг является безопасным и хорошо переносимым препаратом, что делает возможным его

применение у пожилых и ослабленных больных. У всех пациентов, которым проводили комбинированную терапию, значимых побочных эффектов и нежелательных явлений не отмечено.

- Применение препарата Октреотид-лонг в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии КРРПЖ, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения этой прогностически неблагоприятной категории онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.А. Петровой. М., 2016. [Malignant neoplasms in Russia in 2012(morbidity and mortality). Ed. by: A. D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.A. Petrova. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Князев Е.Н., Фомичева К.А., Нюшко 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. Нюшко 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., Alekseev 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., Ганов В.И. и др. Опыт применения аналога соматостатина длительного действия Октреотида-лонг при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;5(1):31–5. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Ganov V.I. et al. Experience of application of the long-acting somatostatine equivalent – octreotide-long at the treatment of the castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2016;5 (1):31–5. (In Russ.)].
5. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Аналог соматостатина пролонгированного действия Октреотид-лонг у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014;3(5):53–6. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskевич A.A., Rusakov I.G. Long-acting somatostatine equivalent – octreotide-long at patients with castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2014;3 (5):53–6. (In Russ.)].
6. 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 опухоли предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31. [Matveev B.P., Buharkin B.V., Kalinin S.A. Treatment of the hormone resistant prostate cancer. In the book: Materials of the conference «Oncologic urology: from scientific studies to clinical practice (modern opportunities for the treatment of prostate, bladder and kidney tumors). Moscow, 2004. Pp. 28–31. (In Russ.)].
7. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. Eur Urol 2003; Suppl. 2:1–2.
8. Crawford D.E., Rosenblum M., Ziada A.M. et al. Overview: hormone-refractory prostate cancer. Urology 1999;54(6A, Suppl.):1–7.
9. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 723–79.
10. Kish J., Bukkapatnam R. The treatment challenge of hormonerefractory prostate cancer. Cancer Care 2001;8(6): 487–95.
- 11 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., Gritskевич A.A. Capabilities of somatostatine equivalents in the treatment of the castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2012; (1):73–6. (In Russ.)].
12. 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., Sergeiko I.P. et al. The value of revealing of the neuroendocrine differentiation at the prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013; (4):43–6. (In Russ.)].
13. 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. Chromogranine A indices of the blood serum at different prostate diseases. Experimental and Clinical Urology 2014; (1):2–7. (In Russ.)].
14. 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., Gritskевич A.A. Capabilities of somatostatine equivalents in the treatment of the castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2012; (1):73–6. (In Russ.)].
15. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения Октреотида-лонг у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(4):71–3. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience of Octreotide-long administration to patients with the castration-refractory cancer of the prostate.

- Onkourologiya = Oncourology 2011;(4):71–3. (In Russ.).
16. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Нюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):84–7. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Nushko K.M. The role of somatostatine equivalents in the treatment of patients with the castration-refractory cancer of the prostate. Onkourologiya = Oncourology 2011;(2):84–7. (In Russ.).]
17. Ганов Д.И., Варламов С.А. Первый опыт применения Октреотида-лонг у пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы. Материалы IV конгресса РООУ. Онкоурология 2009:32. [Ganov D.I., Varlamov S.A. First experience of the Octreotide-long administration to patients with the hormone refractory cancer of the prostate. Materials of the IV ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2009:32. (In Russ.).]
18. 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 2010:34–5. [Alekseev B.Ya., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatine equivalents in the treatment of the hormone refractory prostate cancer before and after the chemotherapy. Materials of the IV ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2010:34–5. (In Russ.).]
19. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Октреотид-лонг в лечении рака предстательной железы. Материалы V конгресса РООУ. Онкоурология 2010:48. [Ganov D.I., Varlamov S.A., Lazarev A.F. Octreotide-long in the treatment of the prostate cancer. Materials of the V ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2010:48. (In Russ.).]
20. Ганов Д.И., Варламов С.А. Октреотид-лонг и гормонорефрактерный метастатический рак предстательной железы. Материалы VI конгресса РООУ. Онкоурология 2011:69. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Octreotide-long and the hormone refractory metastatic prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2011:69. (In Russ.).]
21. Березин П.Г. Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место Октреотида-лонг в лечении больных. Материалы VII конгресса РООУ. Онкоурология 2012:28–9. [Berezin P.G. Castration-refractory prostate cancer: place of Octreotide-long in the treatment of patients. Materials of the IV ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2012:28–9. (In Russ.).]