

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

Г.П. Колесников

Городская онкологическая больница № 62, Москва

Контакты: Геннадий Петрович Колесников, e-mail: 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 месяца. Ответ оценивали по уровню 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 хорошая, значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических, не отмечено.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, лечение, аналоги соматостатина, октреотид-депо.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодня является одной из наиболее актуальных проблем онкологии в связи с высокой заболеваемостью и не всегда удовлетворяющими результатами лечения. Так, заболеваемость в России при продолжающемся неуклонном росте в 2012 году составила 40,2 на 100 тыс. мужчин, зарегистрировано 27046 новых случаев РПЖ, а среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя [1, 2, 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 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 возможных 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 рак предстательной железы 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 РПЖ [4, 10, 11]. Подтверждает наличие таких клеток в РПЖ выявление иммуногистохимически 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 [13-20]. Ответ на лечение по снижению уровня ПСА достигнут до 60%, отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 месяцев до 88%, уменьшение болевого синдрома до 80% и общий объективный клинический положительный ответ до 85% [4, 10, 13].

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

Материалы и методы

С февраля по май 2014 года 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 химиотерапии (после завершения лечения антиандрогенами), во 2-й (n=10) – во время прогрессирования КРРПЖ после химиотерапии (ХТ) первой линии доцетакселом.

У всех пациентов при гистологической верификации диагноза преобладали низко- и недифференцированные формы РПЖ. В исследование включались 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 более 20 нг/дл (25 и 29).

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 больных имелся болевой синдром разной степени выраженности, при этом 3 (15%) пациента 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 недель 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 химиотерапии и 40% в группе после химиотерапии. 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 группе зарегистрировано в 20% случаев, во второй – в 10%. Стабилизация ПСА наблюдалась у 10% пациентов 1 группы и у 30% второй. В целом

суммарный ответ по уровню ПСА получен у 70% получавших октреотид как до, так и после химиотерапии (табл. 1).

Таблица 1. Динамика уровня ПСА при лечении октреотидом-депо.

Показатель	Октреотид до ХТ (n=10)		Октреотид после ХТ (n=10)	
	Абс.	%	Абс.	%
Суммарный ответ	7	70	7	70
Снижение ПСА > 50%	4	40	3	30
Снижение ПСА > 80%	2	20	1	10
Стабилизация ПСА	1	10	3	30

В остальных наблюдениях (по 30% в каждой группе) ответа на лечение по ПСА не получено, наблюдалось прогрессирование заболевания.

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

Таблица 2. Динамика статуса активности больных при лечении октреотидом.

Градация по Карновскому, %	Октреотид до ХТ (n=10)		Октреотид после ХТ (n=10)	
	До лечения, абс./%	Через 3 месяца, абс./%	До лечения, абс./%	Через 3 месяца, 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%

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

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

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

Градация боли (ВОЗ), баллы	Октреотид до ХТ (n=10)		Октреотид после ХТ (n=10)	
	До лечения, абс./%	Через 3 месяца, абс./%	До лечения, абс./%	Через 3 месяца, 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	-	-	-	-

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 второго и даже третьего 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 нежелательным явлениям не наблюдали.

Выводы

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

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, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения этой прогностически неблагоприятной категории онкологических больных.

На сегодня можно говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина длительного действия у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, более эффективно до химиотерапии первой линии доцетакселом.

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.
2. Князев Е.Н., Фомичева К.А., Ньюшко К.М. и др. Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы. Онкоурология, 2014; 4: 14-22.
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: 70-74.
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.
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: 28-31.
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. Матвеев Б.П., ред. Клиническая онкоурология. М.: Издательский дом «АБВ-пресс»; 2011: 723-79.
9. Kish J., Bukkapatnam R. et al. 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.
11. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П. и др. Значение выявления нейроэндокринной дифференцировки при раке предстательной железы. Онкоурология, 2013; 4: 43-46.
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.
13. 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.
14. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология, 2011; 4: 71-73.
15. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология, 2011; 2: 84-87.

16. Ганов Д.И., Варламов С.А. Первый опыт применения октреотида у пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология, 2009; материалы 4-го конгресса РООУ: 32.
17. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. Онкоурология, 2010; материалы 5-го конгресса РООУ: 34-35.
18. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Октреотид в лечении рака предстательной железы. Онкоурология, 2010; материалы 5-го конгресса РООУ: 48.
19. Ганов Д.И., Варламов С.А. Октреотид и гормонорефрактерный метастатический рак предстательной железы. Онкоурология, 2011; материалы 6-го конгресса РООУ: 69.
20. Березин П.Г. Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место октреотида-лонг в лечении больных. Онкоурология, 2012; материалы 7-го конгресса РООУ: 28-29.

Контакты: Колесников Геннадий Петрович, д.м.н., профессор, зав отделением онкоурологии поликлиники Московской городской онкологической больницы №62.
Тел.: +7(916) 108-79-41, эл.почта: kolesnikovgp@mail.ru.