



ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА У БОЛЬНЫХ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кануков К.Ю., Воробьев Н.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Ключевые слова:

Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, октреотид-депо, гормональная терапия второй линии, химиотерапия, аналоги соматостатина, инсулиноподобный фактор роста

Keywords:

castration-refractory prostate cancer, octreotide-depot, second line hormonal therapy, chemotherapy, analogues of somatostatin, insulin-like growth factor

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-42-48



Для корреспонденции:

Кантемир Юрьевич Кануков – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МФ РУДН. Лаборант исследователь отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 968-924-21-07
E-mail: kan12390@mail.ru
Статья поступила 29.01.2015, принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Cantemir Yurievich Kanukov – post graduate of department of urology and surgical Nephrology with the course of oncurology of Peoples' Friendship University of Russia. Assistant researcher department of oncurology P. Hertsen MORI
Address: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284
E-mail: kan12390@mail.ru

Резюме:

Рак предстательной железы остается актуальной проблемой в повседневной онкоурологической практике по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия. В случае прогрессирования заболевания и развития кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы возможно проведение химиотерапии или назначения гормональной терапии второй линии, а также терапия препаратами, направленными на ингибирование так называемого лиганд-независимого пути активации андрогенового рецептора. В статье представлен обзор результатов современных исследований, оценивших эффективность ингибиторов инсулиноподобного фактора роста аналога соматостатина препарата октреотид-депо.

THERAPY WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES IN PATIENTS WITH CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Kanukov K.Y., Vorobyev N.V.

P. Hertsen MORI (Moscow, Russian Federation), 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284

Summary

Prostate cancer remains an actual problem in daily practice of oncurology because of the ongoing high incidence of this pathology. The main method of treatment in patients with metastatic PC is palliative hormonal therapy. In case of disease progression and development of castration-refractory prostate cancer it is possible to provide the second line chemotherapy or hormonal therapy, as well as to treat with drugs aimed at inhibiting the so-called ligand-independent pathway of activation of androgenous receptors. The article presents an overview of the results of a recent study that evaluated the efficacy of inhibitors of insulin-like growth factor, the analogue of somatostatin - octreotide - depot.

Рак предстательной железы (РПЖ) остается чрезвычайно актуальной проблемой в повседневной онкоурологической практике по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1 место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2013 году зарегистрировано 31 569 впервые в жизни установленных диагнозов с РПЖ, показатель заболеваемости составил 34,62 на 100 000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 7,3%. Локализованный РПЖ диагностирован у 49,5% больных, местно-распространенный – у 31% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифици-

рован у 17,2% больных. Стадия заболевания не была установлена у 2,3% больных. Средний возраст с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ 69,9 лет. Смертность от РПЖ также остается высокой. Так, абсолютное число умерших от РПЖ составило 11111 человек за 2013 год, прирост показателя смертности за период с 2003 по 2013 годы составил 31,78% (Каприн и др., 2013).

Несмотря на оптимизацию методов обследования и внедрение в ряде клиник ПСА-диагностики, частота выявления распространенных форм РПЖ остается высокой (Каприн и др., 2013; Алексеев и др., 2012). У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия (ГТ) (Mottet, et al., 2014; Алексеев, Ньюшко, 2007 а; Алексеев, Ньюшко, 2007 б). В случае прогрессирования заболевания и развития кастрационно-рафрактерного РПЖ (КРРПЖ) возможно проведение химиотерапии (ХТ) или назначения ГТ второй линии. Тем не менее, продолжительность противоопухолевого эффекта при проведении ГТ второй линии или химиотерапии невелика и выбор оптимального метода лечения больных КРРПЖ является сложной и до конца нерешенной проблемой (Mottet, et al., 2014; Алексеев, Ньюшко, 2007 а). После проведения ГТ немногие схемы лечения оказываются активными при прогрессировании процесса и развитии КРРПЖ, поэтому разработка новых эффективных методов терапии данного заболевания является чрезвычайно актуальной задачей.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, а также экспериментальное подтверждение возможности андроген-независимой активации андрогенового рецептора, позволило разработать ряд новых подходов к терапии данного тяжелого контингента больных. Одним из возможных вариантов терапии является назначение аналогов соматостатина, направленных на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ключевое значение в лиганд-независимом пути активации андрогенового рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ (Susini, Buscail, 2006; Salido, et al., 2004; Yu, et al., 2001; Berruti, et al., 2000; Segal, et al., 1994; Алексеев и др., 2014; Каприн и др., 2014). Нативный соматостатин – это гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По своей функции соматостатин является антагонистом соматотропного гормона, а по химическому строению является пептидным гормоном. Соматостатин подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секрецию передней долей гипофиза соматотропного гормона и тиреотропного гормона. 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 КРРПЖ можно отнести так называемое прямое действие – ингибирование внутриклеточных тирозин-киназ за счет связывания препарата с рецепторами соматостатина

типа-2 и с рецепторами соматостатина типа-5 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 (Salido, et al., 2004; Yu, et al., 2001; Berruti, et al., 2000; Segal, et al., 1994). Гиперэкспрессия рецепторов сопровождается повышенной продукцией тирозиновых киназ, 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 раковых клеток и запускает процесс апоптоза (Susini, Buscail, 2006; Pollak, Schally, 1998; Березин и др., 2013; Алексеев, et al., 2010; Алексеев и др., 2010; Ганов, Варламов, 2011; Алексеев и др., 2011; Грицкевич и др., 2011; Алексеев, Ньюшко, 2012; Алексеев и др., 2013).

Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию IGF-1. В нормальных тканях IGF-1 или соматомедин С является одним из важнейших представителей семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. IGF-1 является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона. Данный фактор производится гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов 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 (Pollak, Schally, 1998; Алексеев, и др., 2011; Алексеев, Ньюшко, 2012; Алексеев, и др., 2013; Алексеев, и др., 2014).

Одним из первых исследований, направленных на изучение влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток на модели животных, проведено Bogden с соавт. В 1990 году (Bogden, et al., 1990). Авторы использовали препарат ВМ-23014С (соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили начиная с 5 дня после хирургической кастрации в течение 90–197 дней крысам с привитой опухолью предстательной железы. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты анализа показали, что развитие кастрационной рефрактерности отмечено на 197 день в группе соматулина и на 102 день в контрольной группе. Среднее увеличение диаметра опухоли за 197 дней исследования составило в исследуемой группе 23,3±4,1 мм и 38,6±7,6 мм в контрольной группе ($p<0,05$).

Последующие исследования, проведенные на больных КРРПЖ, также продемонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. Так, в работе Verhelst с соавт. (Verhelst, et al., 1994) про-

вели лечение 30 больным КРРПЖ с использованием аналога соматостатина октреотида, который вводили в дозе 30 мг 1 раз в неделю до прогрессирования заболевания. Медиана периода до прогрессирования заболевания составила 12 недель (от 2 до 60 недель). Результаты исследования показали, что снижение уровня ПСА > 50% отмечено у 40% больных, стабилизация ПСА – у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отметили 40% больных, уменьшение костных болей – 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой – у нескольких пациентов отмечены преходящие нарушения стула.

В другом исследовании произведена оценка октреотида в комбинации с дексаметазоном (Koutsilieris, et al., 2004). В исследование включено 38 больных КРРПЖ. Средний возраст больных составил $71,8 \pm 5,92$ лет, средний уровень ПСА на момент начала терапии – $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. У всех включенных в исследование больных отмечен 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 химиотерапию эстрамустином в комбинации с этопозидом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном получали 17 (44,7%) больных. Предшествующую терапию изотопами получали 5 (13,2%) пациентов. Средний уровень боли по 5-бальной шкале – 4 балла. Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации аналогами ЛГРГ или после хирургической кастрации. Дексаметазон назначали перорально в дозе 4 мг в сутки на протяжении первого месяца терапии, затем в дозе 3 мг на втором месяце, затем 2 мг на третьем месяце и в последующем по 1 мг в сутки. Проведенный анализ показал, что объективный ответ на терапию октреотидом отмечен у 31 (81,6%) больных. При этом снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 23 (60,5%) пациентов, стабилизация – у 8 (21,1%) больных. Биохимическое прогрессирование наблюдалось у 7 (18,4%) пациентов. В процессе терапии наблюдалось 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 инсулиноподобного фактора роста IGF-1 с 182,1 нг/мл до лечения до 91,5 нг/мл при достижении надира ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес (4,5–9,5 мес), общей выживаемости – 14 мес (10,7–17,4 мес) и опухолево-специфической – 16 мес (11,9–20,1 мес). У больных с частичным ответом на терапию медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10 мес (7,6–12,4 мес), а у пациентов со стабилизацией процесса – 7 мес (5,7–8,3 мес). Среди побочных эффектов терапии преобладали те, которые были вызваны назначением дексаметазона. Так, у 10 (26,3%) больных отмечена преходящая гипергликемия с максимальным уровнем глюкозы крови 8,8 ммоль/л. У 12 (31,6%) пациентов наблюдалась отечность лица. Все данные нежелательные явления терапии были купированы снижени-

ем дозы дексаметазона. У 6 (15,8%) больных отмечены жалобы на дискомфорт в области эпигастрия, которые были купированы назначением антацидов и панкреатических ферментов. Авторы делают вывод, 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.

Эффективность применения аналогов соматостатина продемонстрирована и рядом крупных рандомизированных исследований. Так, в рандомизированном исследовании II фазы, включившем 38 больных КРРПЖ, произведена сравнительная оценка эффективности химиотерапии эстрамустином в комбинации с этопозидом и терапии аналогом соматостатина ланреотидом в комбинации с дексаметазоном (Dimopoulos et al., 2004). В группу химиотерапии включено 20 пациентов, эстрамустин назначали в дозе 140 мг 3 раза в сутки, этопозид – 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной гормональной терапии у 18 больных применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхидэктомию в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующим снижением дозировки, а также ланреотид 30 мг каждые 2 недели. 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 гормональной терапии и у 9 (45%) пациентов в группе химиотерапии ($p > 0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30% и 29% больных соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий в группах степени выраженности болевого синдрома и физической активности также не отмечено. Медиана общей выживаемости в группах составила соответственно 18 и 18,8 мес, медиана безрецидивной выживаемости – 4 и 6 мес соответственно ($p > 0,05$). В группе больных, получавших терапию аналогом соматостатина, наиболее частым побочным эффектом являлась транзиторная гипергликемия, которая зарегистрирована у 22% больных. В группе пациентов, которым проводилась химиотерапия, гематологическая токсичность отмечена у 80% больных. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия с использованием аналога соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности химиотерапии, однако обладает меньшей токсичностью и лучше переносится больными.

В другом рандомизированном исследовании оценили эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном 4 мг в сутки с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией зометой 4 мг 1 раз в 28 дней (Mitsiades, et al., 2006). В исследование включено 38 больных в возрасте $78,8 \pm 6,8$ лет. В группу комбинированного лечения рандомизировано 20 больных, в группу монотерапии зометой – 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида являлась более эффективной, чем монотерапия зометой. Так, сниже-

ние уровня ПСА > 50% от исходного уровня отмечено у 13 (65%) больных в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес в группе комбинированного лечения и 1 мес в группе больных, получавших терапию зометой ($p < 0,0001$), медиана общей выживаемости – 12 мес и 9 мес ($p = 0,0027$), медиана опухолево-специфической выживаемости – 16 мес и 9 мес ($p = 0,0005$) соответственно. Медиана времени противоопухолевого эффекта была также достоверно больше в группе комбинированной терапии (> 14 мес) чем в группе монотерапии зометой – 4 мес ($p = 0,00001$). Следует отметить, что данный режим терапии отличают весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Di Siverio F., Sciarra A. в исследовании с участием 10 больных кастрационно-резистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, этинилэстрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 из 10 больных (90%) отмечен объективный клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение ПСА до нормального уровня. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса (Di Silverio, Sciarra, 2003).

В России хорошо изученным аналогом соматостатина является препарат октреотид, эффективность терапии которым оценена в нескольких клинических исследованиях. Для лечения больных КРРПЖ в клинической практике используют пролонгированную депо-форму препарата в стартовой дозе 20 мг, внутримышечную инъекцию которого выполняют 1 раз в 28 дней. В работе, включившей 11 больных КРРПЖ, оценена эффективность терапии данным препаратом в двух подгруппах. Первую группу составили больные с бессимптомным течением КРРПЖ, не получавшие ХТ (6 человек). Возраст больных находился в диапазоне 68–74 года, уровень ПСА – от 132 до 220 нг/мл, индекс Глисона – от 5 до 7. Вторую группу составили 5 пациентов, с лимфогенно-диссеминированным или метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после проведения ХТ доцетакселом. Возраст больных данной группы составил 65–73 года, уровень ПСА – от 420 до 1200 нг/мл, индекс Глисона – от 8 до 10. Группы были сопоставимы по возрасту и клинической стадии опухолевого процесса. У всех пациентов на момент начала лечения документально зарегистрирован КРРПЖ на основании определения уровня тестостерона в сыворотке крови и наличии данных о клинической, биохимической или радиологической прогрессии заболевания. В обеих группах пациенты получали октреотид по 20 мг в/м каждые 28 дней в комбинации с применением дексаметазона. Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомия). Терапия проводилась до прогрессирования (увеличение метастатических очагов или появления новых, 3 последовательных повышения уровня ПСА). Проведенный анализ результатов лечения показал, что в группе больных без ХТ проведено 5 курсов октреотидом.

В группе пациентов после ХТ – 3 курса. Время до появления биохимического прогрессирования составило 6 и 4,5 мес соответственно. В обеих группах отмечено снижение уровня ПСА более 50% через 2 мес лечения, а у 1 пациента 1-й группы отмечено снижение уровня ПСА более чем на 70%. Прогрессирование заболевания (рост ПСА) и появление висцеральных метастазов зарегистрировано у 2 пациентов 2-й группы. Все пациенты отметили улучшение общего статуса, а в группе с метастатическим поражением – снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимых токсических эффектов не отмечено (Березин и др., 2013).

В другом исследовании оценена эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ, которых распределили на 2 группы (Alekseev, et al., 2010; Алексеев и др., 2010). Первую группу составили 36 больных бессимптомным КРРПЖ, не получавших химиотерапию. Средний возраст больных данной группы составил 68,8±7,7 лет, средний уровень ПСА – 120,3±200,9 нг/мл. Местно-распространенный РПЖ (T3-T4N0M0) диагностирован у 3 (8,3%) больных, лимфогенно-диссеминированный (N1M0) – у 4 (11,1%) и метастатический (N0–1M1) – у 29 (80,6%) пациентов. Во вторую группу включено 30 больных КРРПЖ, прогрессировавших после химиотерапии доцетакселом. Средний возраст больных данной группы составил 66,3±5 лет, средний уровень ПСА – 414,5±801,4 нг/мл. Стадия T3-T4N0M0 верифицирована у 5 (16,7%) больных, N1M0 – у 1 (3,3%) и N0–1M1 – у 24 (80%) пациентов. Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,18$) и клинической стадии процесса ($p > 0,05$). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p = 0,0014$). Больные в обеих группах получали октреотид-депо 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 появления новых или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в группе больных, не получавших химиотерапию, в среднем проведено 6,8±3,3 (1–15) курсов терапии октреотидом. В группе больных после химиотерапии среднее количество курсов терапии октреотидом составило 5,9±3,3 (2–16). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес (2–13) и 5 мес (1–10) в группах соответственно ($p = 0,43$). Снижение уровня ПСА ≥ 50% от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у 8 (26,7%) больных соответственно ($p = 0,29$). У 6 (16,7%) больных, не получавших химиотерапии и у 2 (6,7%) после химиотерапии отмечено снижение уровня ПСА ≥ 80% ($p = 0,22$). Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 7 мес (2–13) месяцев у больных, не получавших химиотерапии и 5 (1–10) мес в группе пациентов после химиотерапии ($p = 0,43$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА < 50%) и прогрессирование заболевания (рост ПСА) отмечены

у 15 (41,7%) и 7 (19,4%) больных в первой группе и у 16 (53,3%) и 6 (20%) больных во второй группе соответственно ($p > 0,05$). Лечение больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у трех пациентов.

В другом исследовании, также проведенном в Российской Федерации, опубликованы результаты терапии по аналогичной схеме 15 больных КРРПЖ (Ганов, Варламов, 2011). Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение степени выраженности болевого синдрома отмечено у 80% больных. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8 месяцев. По мнению авторов, данный режим терапии отличался удовлетворительной переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов.

Ряд литературных обзоров, направленных на оценку эффективности пролонгированных форм октреотида в клинической практике, также продемонстрировал возможность применения данного метода терапии у больных КРРПЖ, а также его актуальность и высокую эффективность у данного тяжелого контингента пациентов (Алексеев и др., 2011; Грицкевич и др., 2011).

В 2013 году проведено клиническое исследование, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии больных КРРПЖ в условиях медикаментозной (аналогами ГнРГ) или хирургической кастрации (Сивков и др., 2013). В исследование включено 39 больных КРРПЖ, из них 3 месячный этап лечения прошли только 22 мужчин. Местно-распространенный РПЖ (Т3–4N0M0) был диагностирован у 3 (13,6%) больных, метастатический (Т34N0–1M1) – у 19 (86,4%). В группу I (10 больных) вошли пациенты с повы-

шенным уровнем сывороточного хромогранина А (сХгА > 3 нмоль/л), во вторую (12 больных) – пациенты с нормальным уровнем сХгА. Комбинированная терапия проводилась по следующей схеме: октреотид-депо по 20 мг 1 раз в 28 дней с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 мес., затем дексаметазон назначался в дозе 2 мг в сутки в течение 2 недель, после чего доза дексаметазона уменьшалась до 1 мг в сутки (поддерживающая доза). Так же всем больным КРРПЖ проводили кастрационную терапию (с использованием аналогов ЛГРГ или орхэктомия). Всем пациентам в ходе лечения определяли сХгА, уровень ПСА. Получены промежуточные результаты. В I группе больных у 50% пациентов был отмечен полный ответ на проводимую комбинированную терапию, у 40% – частичный и у 10% – прогрессирование заболевания. В группе II полный ответ выявлен у 8% больных, частичный – у 8%, прогрессирование заболевания отмечено у 84% пациентов. Авторы делают вывод, что терапия препаратом октреотид-депо в 50% случаев позволяет добиться ответа или стабилизации процесса у больных КРРПЖ, тем не менее, полученные данные требуют проведения дальнейшего анализа на более длительных сроках наблюдения.

Таким образом, метод терапии, направленный на ингибирование андроген-независимого пути активации андрогенового рецептора, в основе которого лежит блокирование IGF-1, является эффективным и безопасным воздействием у больных КРРПЖ. Применение аналогов соматостатина в комбинации с дексаметазоном возможно у больных, прогрессирующих на фоне андроген-депривационной терапии как до, так и после проведения цитотоксического лечения при удовлетворительной переносимости, эффективности и низкой токсичности данного режима.

Список литературы:

- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011. № 2. С. 84-87.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. // Онкоурология. 2007а. № 3. С. 57-62.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. // Онкоурология. 2007б. № 4. С. 41-44.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. № 2. С. 100-102.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы. // Онкоурология. 2012. № 1. С. 77-81.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Возможности и концепции лекарственной терапии у больных кастрационнорефрактерным раком предстательной железы. // Русский медицинский журнал. 2014. № 17. С. 1234-1238.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2013. № 6. С. 32-36.
- Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормон-рефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. Материалы V конгресса онкоурологов – Москва, 6-8 октября 2010 г. М. 2010. С. 5-6.
- Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Октреотид-лонг в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. №1. С. 47-50.
- Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.
- Грицкевич А.А., Мишугин С. В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. // Эффективная фармакотерапия. 2013. №19. С. 22-26.
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Фарматека. 2014. №8. С. 35-39.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013. С. 128.
- Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., и др. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. №3 2013, С. 28-34.
- 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. V. 9: P. 284.

16. Berruti A., Dogliotti L., Mosca A., Bellina M., Mari M., Torta M., Tarabuzzi R., Bollito E., Fontana D., Angeli A. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. // *Cancer*. 2000. V. 88. P. 2590-2597.
17. 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. V.50. P.2646-50.
18. Borre M., Nerstrom B., Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF expressing neuroendocrine differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // *Clin Cancer Res*. 2000. V. 6. P. 1882-1890.
19. 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. V.63. P.120-5.
20. Di Silverio F., Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. // *J Urol*. 2003. V. 170. P. 1812-1816.
21. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. Guidelines on prostate cancer. // *EAU guidelines*. 2014. P.133.
22. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. // *Ann Oncol*. 2006.V.17. P.1733-42. Epub 2006 Jun 26.
23. 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. V.10. P.4398-405.
24. 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. V. 26. P.3693-700.
25. Pollak M.N., Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998. V. 217. P.143-52.
26. Verhelst J., De Longueville M., Ongena P., et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. // *Acta Urol Belg*. 1994. V.62. P.83-8.
27. Salido M., Vilches J., Roomans G.M. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide induced apoptosis. // *Cell Biol Int*. 2004. V. 28. P. 397-402.
28. Segal N.H., Cohen R.J., Haffejee Z., Savage N. BCL 2 proto oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. // *Arch Pathol Lab Med*. 1994. V. 118. P. 616-618.
29. Tawadros T., Alonso F., Jichlinski P., et al. Release of macrophage migration inhibitory factor by neuroendocrine-differentiated LNCaP cells sustains the proliferation and survival of prostate cancer cells. // *Endocr Relat Cancer*. 2013. V. 20. P.137-149.
30. Wang J., Zu X., Li Y. TGF- α increases neuroendocrine differentiation and strengthens chemoresistance in prostate cancer DU145 cells. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013. V. 38. P. 142-147.
31. Yu D.S., Hsieh D.S., Chen H.I., Chang S.Y. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications. // *J Urol*. 2001. V. 166. P. 871-875.

References: Russian.

1. Alekseev B.Ja., Kaprin A.D., Njushko K.M. Rol' analogov somatostatina v lechenii bol'nyh gormonorefrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2011. № 2. S. 84-87. Russian.
2. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Gormonal'naja terapija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2007a. № 3. S. 57-62. Russian.
3. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Rekomendacii Evropejskoj asociacii urologov po diagnostike i lecheniju raka predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2007b. № 4. S. 41-44. Russian.
4. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Rol' analogov somatostatina v lechenii bol'nyh kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2012. № 2. S. 100-102. Russian.
5. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Vorob'ev N.V. i dr. Chastota i lokalizacija metastazov v limfaticeskikh uzlah pri vypolnenii radikal'noj prostatjektomii i rasshirennoj tazovoj limfadenjektomii u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2012. № 1. S. 77-81. Russian.
6. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Kalpinskij A.S., Kaprin A.D. Vozmozhnosti i koncepcii lekarstvennoj terapii u bol'nyh kastracionnorefrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014. № 17. S. 1234-1238. Russian.
7. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Krashennikov A.A. Rol' analogov somatostatina v lechenii bol'nyh kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Jefferktivnaja farmakoterapija. Onkologija, Gematologija i Radiologija*. 2013. № 6. S. 32-36. Russian.
8. Alekseev B.Ja., Rusakov I.G., Kaprin A.D. i dr. Analogi somatostatina v lechenii gormon-refrakternogo raka predstatel'noj zhelezy do i posle himioterapii. *Materialy V kongressa onkurologov – Moskva, 6-8 oktjabrja 2010 g. M.* 2010. S. 5-6. Russian.
9. Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. Oktretid-long v lechenii bol'nyh kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013. №1. S. 47-50. Russian.
10. Ganov D.I., Varlamov S.A. Opyt primeneniya oktretoida u pacientov s kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2011. № 4. S. 71-73. Russian.
11. Grickevich A.A., Mishugin S. V., Rusakov I.G. Analogi somatostatina v lechenii kastracionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy. // *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2013. №.19. C. 22-26. Russian.
12. Kaprin A.D., Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Kalpinskij A.S. Sovremennye podhody k lekarstvennoj terapii bol'nyh metastaticheskimi kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Farmateka*. 2014. №8. S. 35-39. Russian.
13. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. (red.) Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 godu. M: FGBU «MNI OI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2013. S. 128. Russian.
14. Sivkov A.V., Efremov G.D., Rabinovich Je.Z., i dr. Opyt primeneniya analogov somatostatina pri kastracionno-rezistentnom rake predstatel'noj zhelezy. // *Jefferksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. №3 2013, C. 28-34. Russian.
15. 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. V. 9: P. 284. Russian.
16. Berruti A., Dogliotti L., Mosca A., Bellina M., Mari M., Torta M., Tarabuzzi R., Bollito E., Fontana D., Angeli A. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. // *Cancer*. 2000. V. 88. R. 2590-2597.
17. 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. V.50. P.2646-50.
18. Borre M., Nerstrom B., Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF expressing neuroendocrine differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // *Clin Cancer Res*. 2000. V. 6. R. 1882-1890.
19. 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. V.63. P.120-5.
20. Di Silverio F., Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical

- responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. // J Urol. 2003. V. 170. P. 1812-1816.
21. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. Guidelines on prostate cancer. // EAU guidelines. 2014. P.133.
 22. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. // Ann Oncol. 2006.V.17. P.1733-42. Epub 2006 Jun 26.
 23. 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. V.10. P.4398-405.
 24. 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. V. 26. P.3693-700.
 25. Pollak M.N., Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. // Proc Soc Exp Biol Med. 1998. V. 217. P.143-52.
 26. Verhelst J., De Longueville M., Ongena P., et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. // Acta Urol Belg. 1994. V.62. P.83-8.
 27. Salido M., Vilches J., Roomans G.M. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide induced apoptosis. // Cell Biol Int. 2004. V. 28. R. 397-402.
 28. Segal N.H., Cohen R.J., Haffjee Z., Savage N. BCL 2 proto oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. // Arch Pathol Lab Med. 1994. V. 118. R. 616-618.
 29. Tawadros T., Alonso F., Jichlinski P., et al. Release of macrophage migration inhibitory factor by neuroendocrine-differentiated LNCaP cells sustains the proliferation and survival of prostate cancer cells. // Endocr Relat Cancer. 2013. V. 20. P.137-149.
 30. Wang J., Zu X., Li Y. TGF- α increases neuroendocrine differentiation and strengthens chemoresistance in prostate cancer DU145 cells. // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013. V. 38. P. 142-147.
 31. Yu D.S., Hsieh D.S., Chen H.I., Chang S.Y. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications. // J Urol. 2001. V. 166. R. 871-875.

Информация об авторах:

1. Кантемир Юрьевич Кануков – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МФ РУДН. Лаборант исследователь отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Cantemir Yurievich Kanukov – post graduate of department of urology and surgical Nephrology with the course of oncurology of Peoples' Friendship University of Russia. Assistant researcher department of oncurology P. Hertsen MORI
2. Vorobyev N.V. – PhD, head of department of oncurology P. Hertsen MORI



ФАРМСТОР

Надежность, проверенная временем

www.pharmstore.info

Мы гарантируем:

- Первоклассный сервис
- Выгодные условия оплаты
- Короткие сроки поставки

Компания «Фармстор» специализируется на поставках противоопухолевых препаратов и фактически оперирует на фармацевтическом рынке Российской Федерации с 1998 года. Список активных клиентов превышает 500 организаций:

- 40% – ЛПУ
- 12% – аптечные учреждения
- 8% – фармсклады
- 14% – региональные фармации
- 26% – дистрибьюторские компании

ООО «Компания Фармстор»
115522, г. Москва,
Пролетарский проспект, д.10А,
Телефон: +7 (495) 234-8306
Факс: +7 (495) 234-8307
E-mail: info@pharmstore.info
www.pharmstore.info

- авторизованный, крупнейший дистрибьютор производителей: «Лэнс-Фарм» и «БИОКАД», эксклюзивный дистрибьютор ряда противоопухолевых препаратов, производимых компаниями Ниппон Каяку, Киова Хакко Когио, Санкио (Япония)
- имеет контракты с крупнейшими зарубежными компаниями - производителями медикаментов: Sanofi Aventis, Glaxo Smith Kline, Bristol Myers Squibb, Ebewe Pharma, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche и др.
- в портфель компании входят такие инновационные препараты как: ПЕРФТОРАН («Голубая кровь») и ХАЛАВЕН (Эрибулин)

