



Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.А. Крашенинников

Адрес для переписки: Борис Яковлевич Алексеев, byalekseev@mail.ru

До настоящего времени не существует стандартного подхода к выбору препарата для лечения пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ). Это является сложной задачей, особенно у больных с бессимптомным заболеванием и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом. В статье проанализирован ряд исследований, в которых показано, что применение аналогов соматостатина в комплексной терапии у больных КРРПЖ является эффективным и безопасным методом. Комбинированная стратегия терапии может быть применена как у больных, не получавших химиотерапии, так и у пациентов после системного цитотоксического лечения.

Ключевые слова: предстательная железа, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, аналог соматостатина, октреотид

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В США и ряде стран Евро-

пы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. В России в 2011 г. зарегистрировано 28 027 новых случаев РПЖ. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник мони-

торинга ПСА (простатспецифический антиген), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Так, по данным за 2011 г., РПЖ IV стадии, когда уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 17,4% больных; РПЖ III стадии диагностирован у 32,8% больных, а I–II стадии – у 47,7%. Стадия заболевания не была установлена у 2,1% больных [1]. Лечебная тактика у больных РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. Основными методами радикального лечения больных локализованным и местнораспространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Основной проблемой лечения местнораспространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ является увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов. РПЖ с метастатическим поражением лимфоузлов сопряжен с высоким риском про-



грессирования заболевания после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. У больных метастатическим РПЖ применение вышеперечисленных способов лечения нецелесообразно, поэтому основным методом терапии у пациентов с гормончувствительным РПЖ является паллиативная гормональная терапия. В случае выявления у пациента первичного кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ), а также при прогрессировании заболевания на фоне гормональной терапии возможно проведение химиотерапии или назначение гормональной терапии второй линии. Продолжительность эффекта на фоне применения данных медикаментозных методов воздействия невелика. До настоящего времени не существует стандартного подхода в выборе препарата для лечения больных КРРПЖ, что является сложной проблемой, особенно у больных с бессимптомным заболеванием и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом. Лечебная тактика в данном случае является предметом дискуссий и четко не определена [2].

Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития резистентности к гормональному лечению и химиотерапии, позволило начать разработку и клиническое применение новых препаратов, действующих на различных регуляторных уровнях. Одним из вариантов лечения является назначение аналогов соматостатина. Нативный соматостатин – это гормон, продуцируемый дельта-клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе, а также в гипоталамусе; по химической структуре является пептидным гормоном. Соматостатин ингибирует выработку соматотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и секрецию аденогипофизом тиреотропного и соматотропного гормонов. Помимо этого, соматостатин подавляет секрецию различных гормонально активных пептидов и серото-

нина, продуцируемых в печени, поджелудочной железе, желудке и кишечнике. В частности, он снижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Основным механизмом противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ является ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания препарата с рецепторами SSTR-2, SSTR-5, что приводит к снижению пролиферативной активности опухолевых клеток. В ряде экспериментальных исследований было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа. Гиперэкспрессия рецепторов вызывает увеличение продукции тирозинкиназ, обеспечивающих механизм передачи сигналов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро, запуская процесс репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование этого звена патогенеза снижает митотическую активность раковых клеток и запускает процесс апоптоза [3].

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. Данный фактор продуцируется в основном гепатоцитами печени в ответ на связывание гипофизарного гормона роста с рецепторами, расположенными на мембранах клеток печени и некоторых других органов и тканей. Действие соматотропного гормона опосредуется через IGF-1. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает почти все физиологические эффекты соматотропного гормона. В процессе онкогенеза

IGF-1 стимулирует анаболические процессы, ускоряет синтез белка в раковых клетках. IGF-1 имеет большое значение в пролиферации опухолевых клеток, он стимулирует их рост, а также развитие стромального компонента в опухоли [4].

Таким образом, механизм противоопухолевого действия аналогов соматостатина у больных КРРПЖ заключается как в прямом взаимодействии с рецепторами соматостатина и блокировании механизмов передачи сигнальной информации в клеточное ядро, так и в опосредованном воздействии через ингибирование IGF-1.

Одно из первых исследований, посвященных изучению влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток на модели животных, проведено А.Е. Bogden и соавт. в 1990 г. [5]. Авторы использовали препарат ВМ-23014С (соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили крысам с перевитой опухолью предстательной железы в течение 90–197 дней, начиная с 5-го дня после хирургической кастрации. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты показали, что гормональная рефрактерность опухоли отмечена на 197-й день в группе соматулина и на 102-й день в контрольной группе. Среднее увеличение диаметра опухоли за 197 дней исследования составило $23,3 \pm 4,1$ мм в исследуемой группе и $38,6 \pm 7,6$ мм в контрольной группе ($p < 0,05$).

Исследования, проведенные с участием пациентов с КРРПЖ, также продемонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. В одно из ранних исследований, посвященное оценке эффективности октреотида, было включено 38 больных КРРПЖ. Средний возраст пациентов составил $71,8 \pm 5,92$ года, средний уровень ПСА на момент начала терапии – $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. У всех включенных в исследование больных отмечен кастрационный уровень

Онкология



тестостерона, средняя концентрация которого составила 0,28 нг/мл. 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 больных (44,7%). Предшествующую терапию изотопами получали 5 пациентов (13,2%). Средний уровень боли по 5-балльной шкале составил 4 балла. Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации введением аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или с помощью 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 больного (81,6%). При этом снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного отмечено у 23 пациентов (60,5%), стабилизация – у 8 больных (21,1%). Биохимическое прогрессирование наблюдалось у 7 пациентов (18,4%). В процессе терапии наблюдалось снижение средней концентрации кислой простатической фосфата-

зы с 560,5 Ед/л на момент начала терапии до 298 Ед/л при достижении минимального значения ПСА. Отмечено снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста IGF-1 с 182,1 нг/мл до лечения до 91,5 нг/мл при достижении надир ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 месяцев (4,5–9,5 мес.), общей выживаемости – 14 месяцев (10,7–17,4 мес.) и опухолеспецифической – 16 месяцев (11,9–20,1 мес.). У больных с частичным ответом на терапию медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10 месяцев (7,6–12,4 мес.), а у пациентов со стабилизацией процесса – 7 месяцев (5,7–8,3 мес.). Побочные эффекты терапии в основном вызывал дексаметазон. Так, у 10 больных (26,3%) отмечена преходящая гипергликемия с максимальным уровнем глюкозы крови 8,8 ммоль/л. У 12 пациентов (31,6%) наблюдалась отечность лица. Все эти нежелательные явления были купированы снижением дозы дексаметазона. У 6 больных (15,8%) 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 выраженному противоопухолевому эффекту более чем у 80% пациентов, хорошо переносится и не вызывает тяжелых побочных эффектов [6].

В работе J. Verhelst и соавт. проведено лечение 30 пациентов с КРРПЖ с использованием аналога соматостатина октреотида, который вводили в дозе 30 мг 1 раз в неделю до начала прогрессирования заболевания. Медиана периода до прогрессирования заболевания составила 12 недель (от 2 до 60 недель). Результаты исследования показали, что снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 40% больных, стабилизация ПСА – у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отме-

тили 40% больных, уменьшение костных болей – 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой, только у нескольких пациентов отмечены преходящие нарушения стула [7].

В рандомизированном исследовании II фазы, включающем 38 пациентов с КРРПЖ, проводилась сравнительная оценка эффективности химиотерапии эстрамустином в комбинации с этопозидом и терапии аналогом соматостатина ланреотидом в сочетании с дексаметазоном. В группу химиотерапии было 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 орхидэктомия 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 в двух группах больных существенно не отличалась. Так, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного отмечено у 8 пациентов (44%) в группе комбинированной гормональной терапии и у 9 пациентов (45%) в группе химиотерапии ($p > 0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30% и 29% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий степени выраженности болевого синдрома и физической активности также не отмечено. Медиана общей выживаемости в группах составила 18 и 18,8 месяцев соответственно; медиана безрецидивной выживаемости – 4 и 6 месяцев соответственно ($p > 0,05$). В группе пациентов, получавших терапию аналогом соматостатина, наиболее часто встречающимся побочным явлением была транзиторная гипергликемия (зарегистрирована у 22% больных). В группе пациентов, которым проводилась химиотерапия, гематологическая токсичность отмечена у 80%. Таким образом, результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием анало-

Механизм противоопухолевого действия аналогов соматостатина у больных КРРПЖ заключается как в прямом взаимодействии с рецепторами соматостатина и блокировании механизмов передачи сигнальной информации в клеточное ядро, так и в опосредованном воздействии через ингибирование IGF-1.



га соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности химиотерапии, однако обладает меньшей токсичностью и лучше переносится пациентами [8].

В исследовании П.Г. Березина и соавт. оценен эффект терапии препаратом октреотид у 11 больных, которых распределили на 2 группы. В первую группу включено 6 больных с бессимптомным КРРПЖ, не получавших химиотерапии. Возраст больных составил 68–74 года, уровень ПСА – 132–220 нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона – от 5 до 7 баллов. Во вторую группу включено 5 больных КРРПЖ с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии доцетакселом. Возраст больных 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. В обеих группах пациенты получали октреотид по 20 мг в/м каждые 28 дней в комбинации с дексаметазоном. Андрогенная депривационная терапия (агонисты ЛГРГ или орхидэктомия) была продолжена у всех больных. Терапию октреотидом проводили до появления признаков радиологического или биохимического прогрессирования заболевания (увеличение метастатических очагов или появления новых, три последовательных повышения уровня ПСА). Анализ результатов лечения показал, что в группе больных, не получавших химиотерапии, в среднем проведено 5 курсов октреотида. В группе пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, в среднем проведено 3 курса терапии октреотидом. Среднее время до биохимического прогрессирования составило 6 и 4,5 месяца в группах соответственно. В обеих группах у всех больных отмечено снижение уровня ПСА более чем на 50% через 2 месяца лечения, а у одного пациента 1-й группы отмечено снижение уровня ПСА более чем на 70% от исходного. Все пациен-

ты отмечали субъективное улучшение соматического статуса, а в группе с наличием костных метастазов – снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимых токсических эффектов проводимой терапии октреотидом не наблюдалось [9]. В работе Б.Я. Алексеева и соавт. оценивалась эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ. Пациенты были распределены на 2 группы. Первую группу составили 36 человек с бессимптомным КРРПЖ, не получающих химиотерапию. Средний возраст больных данной группы составил $68,8 \pm 7,7$ года, средний уровень ПСА – $120,3 \pm 200,9$ нг/мл. Местнораспространенный РПЖ (T3-T4N0M0) диагностирован у 3 больных (8,3%), лимфогенно-диссеминированный (N1M0) – у 4 (11,1%) и метастатический (N0-1M1) – у 29 пациентов (80,6%). Во вторую группу было включено 30 пациентов с КРРПЖ, у которых после химиотерапии доцетакселом наблюдалось прогрессирование заболевания. Средний возраст больных данной группы составил $66,3 \pm 5$ лет, средний уровень ПСА – $414,5 \pm 801,4$ нг/мл. Стадия T3-T4N0M0 верифицирована у 5 больных (16,7%), N1M0 – у 1 (3,3%) и N0-1M1 – у 24 пациентов (80%). Пациенты 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 месяц до 3 мг, через 2 месяца до 2 мг и через 3 месяца до 1 мг). Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхидэктомия). Больные получали терапию до начала признаков прогрессирования болезни (увеличение разме-

ров метастатических очагов или появление новых или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в группе больных, не получавших химиотерапию, в среднем проведено $6,8 \pm 3,3$ (1–15) курсов терапии октреотидом. В группе больных после химиотерапии среднее количество курсов терапии октреотидом составило $5,9 \pm 3,3$ (2–16). Медиана времени до прогрессирования составила 7 (2–13) и 5 месяцев (1–10) в этих группах соответственно ($p = 0,43$). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у 8 (26,7%) больных соответственно ($p = 0,29$). У 6 пациентов (16,7%), не получавших химиотерапии, и у 2 (6,7%) после химиотерапии отмечено снижение уровня ПСА $\geq 80\%$ ($p = 0,22$). Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 7 (2–13) месяцев у больных, не получавших химиотерапии, и 5 (1–10) месяцев в группе пациентов после химиотерапии ($p = 0,43$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА больше 50% от исходного) и прогрессирование заболевания (повышение ПСА) отмечены у 15 (41,7%) и 7 (19,4%) больных в первой группе и у 16 (53,3%) и 6 больных (20%) 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 [10, 11]. C.S. Mitsiades и соавт. оценивали 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 золедронатом в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией золедронатом 4 мг 1 раз в 28 дней. В рандомизированное контролируемое клиническое исследование было включено 38 больных в возрасте $78,8 \pm 6,8$ года. В группу комбинированного лечения рандомизиро-

Онкология



вано 20, а в группу монотерапии золедронатом – 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида более эффективна, чем монотерапия золедронатом. Так, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного уровня отмечено у 13 пациентов (65%) в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии. Медиана безрецидив-

ной выживаемости составила 7 месяцев в группе комбинированного лечения и 1 месяц в группе больных, получавших терапию препаратом золедроновой кислоты ($p < 0,0001$), медиана общей выживаемости – 12 и 9 месяцев ($p = 0,0027$), медиана опухолевоспецифической выживаемости – 16 и 9 месяцев ($p = 0,0005$) соответственно. Медиана времени противоболевого эффекта была также достоверно больше в груп-

пе комбинированной терапии (> 14 месяцев), чем в группе монотерапии золедронатом – 4 месяца ($p = 0,00001$) [12].

Таким образом, применение аналогов соматостатина у больных КРРПЖ является эффективным и безопасным методом терапии. Данный метод может быть применен как у больных, не получавших химиотерапии, так и у пациентов после системного цитотоксического лечения. ☺

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
2. EAU. Guidelines on Prostate Cancer. 2012. P. 137–148.
3. *Susini C., Buscail L.* Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.
4. *Pollak M.N., Schally A.V.* Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998. Vol. 217. № 2. P. 143–152.
5. *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. Vol. 50. № 9. P. 2646–2650.
6. *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. Vol. 10. № 13. P. 4398–4405.
7. *Verhelst J., De Longueville M., Ongena P. et al.* Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment // *Acta Urol. Belg.* 1994. Vol. 62. № 1. P. 83–88.
8. *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. Vol. 63. № 1. P. 120–125.
9. *Березин П.Г.* Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место Октреотида-лонг в лечении больных // *Материалы VII конгресса Российского общества онкоурологов.* М., 2012. С. 28.
10. *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. Vol. 9. № 2. P. 284.
11. *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 Российского общества онкоурологов.* Москва, 6–8 октября 2010 г. С. 5–6.
12. *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. Vol. 26. № 5B. P. 3693–3700.

Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer

B.Ya. Alexeyev, K.M. Nyushko, A.A. Krashenninikov

Moscow Gertsen Research oncological Institute

Contact person: Boris Yakovlevich Alexeyev, byalekseev@mail.ru

Currently, strategy of drug choice in castration-resistant prostate cancer (CRPC) is still not developed. Treatment of such patients is complicated, particularly in cases of asymptomatic disease and disease progression after docetaxel chemotherapy. The author analyses several studies which demonstrated efficacy and safety of somatostatin analogs as part of combination therapy of CRPR. The strategy of combination therapy may be applied in chemotherapy-naive patients as well as in patients treated with systemic cytotoxic drugs.

Key words: prostate, castration-resistant prostate cancer, somatostatin analogs, octreotide