



# Новые возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

А.Н. Андрианов, А.С. Калпинский, А.А. Крашенинников, Н.В. Воробьев

Адрес для переписки: Андрей Николаевич Андрианов, andrianov@me.com

*В случае прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) и развития кастрационно-рефрактерного РПЖ возможно проведение химиотерапии или назначение гормональной терапии второй линии. Однако после проведения гормональной терапии многие схемы лечения оказываются неактивными. Одним из вариантов терапии заболевания может стать назначение аналогов соматостатина. Их действие направлено на ингибирование андроген-независимого пути активации андрогенного рецептора, в основе которого лежит блокирование инсулиноподобного фактора роста-1. В статье показано, что применение аналогов соматостатина в комбинации с дексаметазоном возможно у пациентов, заболевание которых продолжает прогрессировать на фоне андроген-депривационной терапии, как до, так и после проведения цитотоксического лечения, и что данный режим лечения сопряжен с меньшим риском развития побочных эффектов.*

**Ключевые слова:** кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, инсулиноподобный фактор роста-1, аналоги соматостатина, октреотид

## Введение

Проблеме рака предстательной железы (РПЖ) в последнее время уделяется все больше внимания. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости. В США, Канаде и некоторых странах Европы РПЖ занима-

ет первое место в структуре онкологических заболеваний. В России заболеваемость РПЖ также продолжает неуклонно расти. В 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев заболевания РПЖ – 40,2 на 100 000 человек. Средний годовой прирост

составил 9,83%. По темпу роста РПЖ вышел на первое место среди других видов рака.

Локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный – у 34,9%. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, прирост данного показателя за десять лет составил 57,56% [1].

## Основные методы терапии РПЖ

Тактика лечения больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами терапии больных локализованным и местнораспространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия (дистанционная или брахитерапия) и активное наблюдение (отсроченное лечение). У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия (ГТ) [2]. В случае прогрессирования



заболевания и развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ) возможно проведение химиотерапии или назначение гормональной терапии второй линии. Однако продолжительность противоопухолевого эффекта при проведении гормональной терапии второй линии или химиотерапии невелика. В связи с этим выбор оптимального метода лечения больных КРРПЖ на сегодняшний день является сложной и до конца не решенной проблемой [3].

### Роль аналогов соматостатина

После проведения гормональной терапии в случае прогрессирования процесса многие схемы лечения оказываются неактивными.

Понимание патогенетических механизмов развития кастрационной резистентности, а также экспериментальное подтверждение возможности андроген-независимой активации андрогенного рецептора способствовали разработке новых подходов к терапии больных КРРПЖ.

Одним из вариантов терапии КРРПЖ является назначение аналогов соматостатина. Их действие направлено на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ведущую роль в андроген-независимом пути активации андрогенного рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ. Нативный соматостатин – гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По выполняемой функции соматостатин является антагонистом соматотропного гормона, а по химическому строению – пептидным гормоном.

Механизм действия гормона направлен на подавление секреции гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секреции передней долей гипофиза соматотропного и тиреотропного гормонов. Кроме того, он подавляет секрецию различных гормонально активных пептидов

и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе, в частности понижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). К основным механизмам противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ можно отнести ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ. Препарат связывается с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5, в результате снижается пролиферативная активность опухолевых клеток.

Было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа. Гиперэкспрессия рецепторов сопровождается повышенной продукцией тирозинкиназ, обеспечивающих передачу сигнальных механизмов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро. При этом происходит запуск механизмов репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование данного звена патогенеза способствует снижению митотической активности раковых клеток и запуску процесса апоптоза [4]. Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию ИФР-1. В нормальных тканях ИФР-1 как один из представителей семейства инсулиноподобных факторов роста осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Он является важнейшим эндокринным посредником соматотропного гормона. Данный фактор производится гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов соматотропным гормоном, который синтезируется в гипофизе. В периферических тканях ИФР-1 опосредует практически все физиологические эффекты соматотропного гормона.

При онкогенезе ИФР-1 стимулирует анаболические процессы в раковой клетке, ускоряет синтез белка. Данный фактор имеет большое значение в пролиферации опухолевых клеток, стимулировании их роста, а также в развитии стромального компонента опухоли [5].

### Исследование эффективности аналогов соматостатина

Одно из первых исследований, направленных на изучение влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток, проведено А.Е. Bogden и соавт. в 1990 г. Авторы использовали препарат ВМ-23014С (Соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили крысам с перевитой опухолью предстательной железы с пятого дня после хирургической кастрации. Продолжительность терапии – 90–197 дней. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты показали, что развитие кастрационной рефрактерности отмечено на 197-й день в группе Соматулина и на 102-й день в контрольной группе. Диаметр опухоли за 197 дней исследования в среднем увеличился в исследуемой группе на  $23,3 \pm 4,1$  мм, в контрольной группе – на  $38,6 \pm 7,6$  мм ( $p < 0,05$ ) [6].

Последующие исследования, проведенные с участием больных КРРПЖ, демонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. Так, J. Verhelst и соавт. провели лечение 30 больным КРРПЖ с использованием аналога соматостатина – октреотида. Октреотид вводили в дозе 30 мг один раз в неделю до прогрессирования заболевания. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 12 недель (от двух до 60 недель). Результаты исследования показали, что снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови  $> 50\%$  отмечено у 40% больных, стабилизация

Онкология



уровня ПСА – у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отметили 40% больных, уменьшение костных болей – 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой – у нескольких пациентов отмечены периодические нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [7].

В другом исследовании проведена оценка эффективности октреотида в комбинации с дексаметазоном. В исследование было включено 38 больных КРРПЖ. Средний возраст –  $71,8 \pm 5,92$  года, исходный уровень ПСА –  $331,7 \pm 64,2$  нг/мл. При этом у больных отмечен каstrationный уровень тестостерона – в среднем 0,28 нг/мл. Сканирование костей показало множественные 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 пять (13,2%) пациентов. Средний уровень боли по пятибалльной шкале – 4.

Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг один раз в 28 дней на фоне андрогенной депривации аналогами лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ) или после хирургической кастрации. Дексаметазон принимали перорально сначала в дозе 4 мг в сутки в течение первого месяца терапии, в дозе 3 мг в течение второго месяца, затем в дозе 2 мг в течение третьего месяца, в дальнейшем по 1 мг.

Объективный ответ на терапию октреотидом отмечен у 31 (81,6%) больного. При этом снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 23 (60,5%) пациентов, стабилизация – у восьми (21,1%) больных. Биохимическое прогрессирование наблюдалось у семи (18,4%) пациентов. Средняя концентрация кислой простатической фосфатазы снизилась с 560,5 до 298 Ед/л при дости-

жении минимального значения ПСА. Также отмечено снижение концентрации ИФР-1 от исходного уровня – с 182,1 до 91,5 нг/мл при достижении надир ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила семь месяцев (4,5–9,5 месяца), общей выживаемости – 14 месяцев (10,7–17,4 месяца) и опухолево-специфической – 16 месяцев (11,9–20,1 месяца). У больных с частичным ответом на терапию медиана до прогрессирования заболевания была равна десяти месяцам (7,6–12,4 месяца), у пациентов со стабилизацией процесса – семь месяцев (5,7–8,3 месяца). Побочные эффекты связаны в основном с приемом дексаметазона. Так, у десяти (26,3%) больных периодически отмечалась гипергликемия – максимальный уровень глюкозы в крови 8,8 ммоль/л. У 12 (31,6%) пациентов наблюдалась отечность лица. Все нежелательные явления терапии были купированы снижением дозы дексаметазона. У шести (15,8%) больных отмечены жалобы на дискомфорт в области эпигастрия, которые были купированы назначением антацидов и панкреатических ферментов.

Авторы сделали вывод, что терапия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации приводит к объективному противоопухолевому эффекту более чем у 80% больных. Лечение хорошо переносится пациентами и не ассоциировано с серьезными побочными эффектами [8].

Эффективность применения аналогов соматостатина продемонстрирована и в крупных рандомизированных исследованиях. Так, в исследовании II фазы, включавшем 38 больных КРРПЖ, сравнивали эффективность химиотерапии эстрамустином в комбинации с этопозидом и эффективность терапии аналогом соматостатина ланреотидом в комбинации с дексаметазоном. В группу

химиотерапии включено 20 пациентов. Эстрамустин назначали в дозе 140 мг три раза в сутки, этопозид – в дозе 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной гормональной терапии – 18 больных – применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхидэктомию в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующей титрацией дозы, а также ланреотид в дозе 30 мг каждые две недели. Было показано, что эффективность терапии в двух группах существенно не различалась. Так, снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у восьми (44%) больных в группе комбинированной гормональной терапии и у девяти (45%) пациентов в группе химиотерапии ( $p > 0,05$ ). Частичный ответ на терапию отмечен у 30 и 29% больных соответственно ( $p > 0,05$ ). Достоверных различий степени выраженности болевого синдрома и физической активности в группах также не отмечено. Медиана общей выживаемости составила 18 и 18,8 месяца соответственно, медиана безрецидивной выживаемости – четыре и шесть месяцев соответственно ( $p > 0,05$ ). В группе комбинированной гормональной терапии наиболее частым побочным эффектом была транзиторная гипергликемия – 22% больных. В группе химиотерапии – гематологическая токсичность – 80% больных. Сделан вывод, что комбинированная терапия с использованием аналога соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности химиотерапии, однако первая обладает меньшей токсичностью и лучше переносится больными [9].

В другом рандомизированном исследовании оценивали эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг один раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг



один раз в 28 дней и монотерапии зометой в дозе 4 мг один раз в 28 дней. В исследование было включено 38 больных в возрасте  $78,8 \pm 6,8$  года. В группу комбинированной терапии рандомизировано 20 больных, в группу монотерапии зометой – 18. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида была более эффективной, чем монотерапия зометой. Так, снижение 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 семь месяцев в группе комбинированной терапии и один месяц в группе монотерапии ( $p < 0,0001$ ), общей выживаемости – 12 и девять месяцев ( $p = 0,0027$ ), опухолево-специфической – 16 и девять месяцев ( $p = 0,0005$ ) соответственно. Медиана противоболевого эффекта была также достоверно выше в группе комбинированной терапии – более 14 месяцев против четырех ( $p = 0,00001$ ) [10].

### Октреотид

В России хорошо изученным аналогом соматостатина является препарат октреотид. Для лечения больных КРРПЖ в клинической практике используют пролонгированную депо-форму препарата в стартовой дозе 20 мг, которую вводят внутримышечно один раз в 28 дней.

В наиболее крупном российском исследовании оценивалась эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ. Пациенты были распределены на две группы. В первую группу включили 36 больных бессимптомным КРРПЖ, не получавших химиотерапию. Средний возраст больных данной группы составил  $68,8 \pm 7,7$  года, уровень ПСА –  $120,3 \pm 200,9$  нг/мл. Мест-

нораспространенный РПЖ (Т3-Т4N0M0) диагностирован у трех (8,3%) больных, лимфогенно-диссеминированный (N1M0) – у четырех (11,1%) и метастатический (N0-1M1) – у 29 (80,6%) пациентов. Во вторую группу вошли 30 больных гормонально-рефрактерным РПЖ, у которых наблюдалось прогрессирование процесса после химиотерапии доцетакселом. Средний возраст пациентов –  $66,3 \pm 5$  лет, уровень ПСА –  $414,5 \pm 801,4$  нг/мл. Стадия Т3-Т4N0M0 верифицирована у пяти (16,7%) больных, N1M0 – у одного (3,3%) и N0-1M1 – у 24 (80%) пациентов. Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,18$ ) и клинической стадии заболевания ( $p > 0,05$ ). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ( $p = 0,0014$ ).

Больные в обеих группах получали Октреотид-депо в дозе 20 мг внутримышечно один раз в 28 дней в комбинации с пероральным приемом дексаметазона в дозе 4 мг ежедневно (дозу дексаметазона снижали каждый месяц на 1 мг). При этом андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхидэктомия) была продолжена. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания (увеличение размеров метастатических очагов, или появление новых, или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в первой группе проведено  $6,8 \pm 3,3$  курса (от одного до 15 курсов) терапии октреотидом, во второй –  $5,9 \pm 3,3$  (от двух до 16). Медиана до прогрессирования заболевания составила семь месяцев (2–13 месяцев) и пять месяцев (1–10 месяцев) соответственно ( $p = 0,43$ ). Снижение уровня ПСА  $\geq 50\%$  от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у восьми (26,7%) больных соответственно ( $p = 0,29$ ). У шести (16,7%) больных, не получавших химиотерапию, и у двух (6,7%) пациентов после химиотерапию отмечено снижение уровня ПСА  $\geq 80\%$

Действие аналогов соматостатина направлено на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ведущую роль в андроген-независимом пути активации андрогенного рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ

( $p = 0,22$ ). Медиана до биохимического прогрессирования – семь месяцев (2–13 месяцев) и пять месяцев (1–10 месяцев) соответственно ( $p = 0,43$ ). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА  $< 50\%$ ) и прогрессирование заболевания (рост ПСА) отмечены у 15 (41,7%) и семи (19,4%) больных первой группы и у 16 (53,3%) и шести (20%) больных второй группы ( $p > 0,05$ ). Прием октреотида не сопровождался серьезными побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у трех пациентов [11, 12].

В другом исследовании терапия проводилась по аналогичной схеме: Октреотид-депо в комбинации с дексаметазоном. Участвовало 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение болевого синдрома наблюдалось у 80% пациентов. Медиана до прогрессирования заболевания составила восемь месяцев. Было показано, что данный режим терапии отличается удовлетворительной переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов. По этой причине применение пролонгированных депо-форм октреотида в комбинации с дексаметазоном особенно оправданно у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом [13]. Обзор литературы, где рассматривается эффективность про-



лонгированных форм октреотида в клинической практике, показал, что данный метод терапии актуален у больных КРРПЖ [14, 15].

## Заключение

Терапия, направленная на ингибирование андроген-незави-

симого пути активации андрогенного рецептора, в основе которого лежит блокирование ИФР-1, является эффективной и безопасной 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. Данный режим лечения характеризуется удовлетворительной переносимостью, эффективностью и низкой токсичностью. ☺

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
2. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы // Онкоурология. 2007. № 3. С. 57–62.
3. European Association of Urology Guidelines. 2014.
4. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.
5. 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.
6. Bogden A.E., Taylor J.E., Moreau J.P., Coy D.H. 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.
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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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. 2010. Vol. 9. № 2.
12. 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. М., 2010. С. 5–6.
13. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.
14. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонрефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 2. С. 85–88.
15. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 19. Вып. 2. Онкология, гематология и радиология. С. 22–26.

## New opportunities for therapy of patients with castration-resistant prostate cancer

A.N. Andrianov, A.S. Kalpinsky, A.A. Krashennnikov, N.V. Vorobyov

P.A. Gertsen Moscow research oncology institute

Contact person: Andrey Nikolayevich Andrianov, andrianov@me.com

*It is known that chemotherapy or second-line hormonal therapy may be used in case of progressing prostate cancer or development of castration-resistant prostate cancer. However, many therapeutic regimens become ineffective after administering hormone therapy. Under such circumstances, somatostatin analogues may be a solution to treat the disease. They act by inhibiting androgen-independent activation of androgen receptor via blocking Insulin-like growth factor 1. Here, there was shown that somatostatin analogues combined with dexamethasone may be used both before and after cytotoxic treatment in patients with prostate cancer progressing upon administration of androgen-deprivation therapy, and such regimen is satisfactorily tolerated and less toxic.*

**Key words:** castration-resistant prostate cancer, Insulin-like growth factor 1, somatostatin analogue, octreotide