



# Новые подходы к диагностике и лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы

*Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований. Несмотря на улучшение методов диагностики и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается на высоком уровне. Сложную терапевтическую проблему представляет кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), в среднем развивающийся в течение 15–20 месяцев после хирургической или медикаментозной кастрации, а в 5–20% случаев опухоль первично резистентна к гормонам. Актуальные вопросы лечения КРРПЖ обсуждали ведущие отечественные онкоурологи во время симпозиума, организованного компанией «Фарм-Синтез» в рамках VIII Съезда онкологов России (Санкт-Петербург, 12 сентября 2013 г.).*



Профессор  
Б.Я. Алексеев

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной онкологии. Лечебная тактика при РПЖ определяется клинической стадией заболевания. У больных локализованным РПЖ основные методы терапии – радикальная простатэктомия и лучевая терапия. При местнораспространенном РПЖ наряду с хирургическими методами и радиотерапией используется гормональная терапия как в моно-, так и в комбинирован-

## Современные подходы к лечению КРРПЖ

ном режиме. У больных с метастатическим РПЖ основным методом лечения признана гормонотерапия. Как подчеркнул руководитель отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, особенно сложной задачей представляется лечение пациентов с кастрационно-резистентным (или кастрационно-рефрактерным) раком предстательной железы (КРРПЖ). КРРПЖ – это процесс, рефрактерный к кастрационной терапии, но сохраняющий чувствительность к гормонам и отвечающий на гормональную терапию 2-й линии (отмена антиандрогена, эстрогены, кетоконазол и др.). Критериями КРРПЖ являются:

- кастрационный уровень тестостерона сыворотки крови ( $< 50$  нг/дл или  $< 1,7$  нмоль/л);

- три последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови с интервалом определения не менее 1 недели, при этом уровень ПСА должен увеличиться более чем на 50% от надира и не должен быть  $< 2$  нг/мл;
- «синдром отмены» антиандрогенов в течение 4 недель после отмены антиандрогенной терапии;
- прогрессирование костных или висцеральных метастазов: появление или увеличение числа (на 2 и более) очагов при скинтиграфии или увеличение мягкотканых метастазов по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа опухоли на лечение).

В основе формирования КРРПЖ лежит нарушение регуляции ан-



## Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

дрогенных рецепторов (АР). Изменения в АР появляются в результате гормонотерапии, так как измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению. Большинство мутаций АР вызывает активацию их функции. К изменению структуры и функциональной активности наиболее часто приводят генные мутации АР, чаще всего в 4–8-м экзонах гена, кодирующих лигандсвязывающий домен, что делает возможной активацию АР другими лигандами (метаболитами стероидогенеза). Также возможна гиперактивация АР за счет стимуляции вспомогательными факторами транскрипции АР и лиганднезависимая активация АР различными факторами роста и цитокинами. В 1–2% случаев причиной изменения структуры АР является амплификация гена АР. При лигандзависимом механизме активации АР такие изменения могут способствовать активации АР минимальными количествами андрогенов, например, синтезированными самой опухолью. Таким образом, опухоль стимулирует свой рост по интракринному механизму. Интракринный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационных уровнях тестостерона, поэтому крайне важным условием лечения КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимально возможного уровня. С целью определения лечебной тактики у больных КРРПЖ проведено большое число исследований, оценивавших эффективность различных препаратов, схем и тактических подходов, основными из которых являются проведение гормонотерапии 2-й линии, цитостатической химиотерапии, иммунотерапии, таргетной терапии и лечения костных метастазов. Следует отметить, что, несмотря на наличие нескольких гормональ-

Таблица 1. Гетерогенность популяции больных КРРПЖ

Характеристика больных	Ожидаемая средняя выживаемость, мес.
Бессимптомные больные с отсутствием отдаленных метастазов	20–36
Бессимптомные больные с минимальным количеством отдаленных метастазов	18–27
Бессимптомные больные с массивным метастатическим поражением	9–12
Больные с симптомами заболевания и минимальным количеством очагов	14–16
Больные с симптомами заболевания и массивным метастатическим поражением	6–9

ных препаратов, применяющихся для лечения КРРПЖ, в настоящее время не существует четких рекомендаций по применению в качестве гормонотерапии 2-й линии того или иного препарата или определенного терапевтического подхода у больных КРРПЖ, поскольку рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы, проведено мало. Проблема осложняется тем, что больные КРРПЖ представляют собой гетерогенную популяцию, в которой присутствуют пациенты с наличием отдаленных метастазов или их отсутствием, с болевым синдромом или без него, бессимптомным течением болезни или с ее клиническими проявлениями (табл. 1), поэтому в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору лечебной тактики. Используя современные лекарственные средства с разным механизмом действия, необходимо выбирать стратегию лечения, способствующую не только улучшению качества жизни, но и максимальному увеличению продолжительности жизни пациента. Перед началом гормонотерапии 2-й линии кастрационный уровень тестостерона должен быть документально зафиксирован. Одним из ключевых подходов к лечению КРРПЖ является пре-

дотвращение синтеза андрогенов в тканях, включая саму опухоль и метастазы. Рекомендуется продолжение антиандрогенной терапии, несмотря на повышение уровня ПСА, поскольку в исследованиях A. Manni и соавт. было показано, что у больных, не получавших максимальную андрогенную блокаду, показатели выживаемости были ниже – 10 месяцев по сравнению с 15 месяцами в группе пациентов, получавших антиандрогенную терапию ( $p = 0,0047$ )<sup>1</sup>. Для больных рецидивным раком после антиандрогенной терапии существуют такие варианты терапии, как отмена антиандрогенов, прием дополнительных антиандрогенов, замена одного антиандрогена другим, применение эстрогенов и другие подходы. Определенный интерес представляет синдром отмены антиандрогенов, который был открыт W.K. Kelly и H.I. Scher, впервые отметившими, что у пациентов, прогрессирующих после длительного применения максимальной андрогенной блокады флутамидом, после отмены препарата наблюдалось значимое снижение уровня ПСА и даже регрессия первичной опухоли<sup>2</sup>. Улучшение состояния со снижением концентрации ПСА на 50% и более при отмене не только флутамида, но и бикалутамида и мегэстрола отмечается у 20–30%

<sup>1</sup> Manni A., Bartholomew M., Caplan R. et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome // J. Clin. Oncol. 1988. Vol. 6. № 9. P. 1456–1466.

<sup>2</sup> Kelly W.K., Scher H.I. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome // J. Urol. 1993. Vol. 149. № 3. P. 607–609.

VIII Съезд онкологов России  
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

пациентов на протяжении приблизительно 4 месяцев.

Исследование SWOG 9426 показало уменьшение уровня ПСА на 50% на фоне проведения комбинированной блокады антиандрогенами (флутамид, бикалутамид, нилутамид) у каждого пятого пациента в группе из 210 больных с опухолями в стадии M0 или M1. Снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 21% больных, однако улучшение не было подтверждено рентгенографически. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 3 месяца, причем у 19% больных (только без признаков отдаленных метастазов) время выживания без признаков прогрессирования достигало 12 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 22 месяца. Среди факторов, влияющих на увеличение показателей безрецидивной выживаемости, отмечены длительное неиспользование стероидных препаратов, низкий уровень ПСА до начала терапии и отсутствие отдаленных метастазов<sup>3</sup>.

Назначение кетоконазола одновременно с отменой антиандрогена может приводить к большей частоте ответа на терапию и более длительному снижению уровня ПСА, чем наблюдается при «синдроме отмены». Надпочечники синтезируют около 10% андрогенов. Некоторые опухолевые клетки у больных андрогеннезависимым РПЖ способны восстанавливать андрогенную чувствительность. Кетоконазол ингибирует синтез андрогенов надпочечниками и может быть эффективен в 10–20% случаев в качестве монотерапии. В исследовании CALGB 9583 больным

КРРПЖ с увеличением уровня ПСА на фоне максимальной андрогенной блокады (n = 260) отменили антиандрогенную терапию: за пациентами 1-й группы (n = 132) только наблюдали, во 2-й (n = 128) группе дополнительно назначали кетоконазол 400 мг 3 раза в день и гидрокортизон в ежедневной дозе 40 мг. Частота объективных эффектов в первой и второй группе составила 4 и 13% соответственно (p = 0,016). Отсутствие различий в показателях выживаемости объясняется тем, что больные, вошедшие в группу наблюдения, в дальнейшем после прогрессирования заболевания получали терапию кетоконазолом. Уровень ПСА существенно снизился, а время ремиссии заболевания увеличилось до 8,6 месяца. У каждого пятого пациента наблюдали объективный эффект по костным метастазам. Кастрационная терапия во время исследования была продолжена<sup>4</sup>. Поскольку в основе действия кетоконазола лежит блокирование синтеза андрогенов надпочечниками, препарат гепатотоксичен, поэтому его следует назначать с осторожностью.

Еще одной терапевтической альтернативой у пациентов с прогрессией на фоне кастрационной терапии или максимальной антиандрогенной блокады является терапия нестероидным антиандрогеном бикалутамидом. В исследовании SWOG 9235, включавшем 52 больных КРРПЖ, снижение уровня ПСА на 50% и более было зарегистрировано у 20% пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг. У 37% отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Несмотря на отсутствие

полных или частичных ремиссий, у 1/4 больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса с медианой выживаемости 15 месяцев. Отмечались такие побочные эффекты, как тошнота (21%), приливы (23%)<sup>5</sup>. В настоящее время проходит исследование TARP (Therapy Assessed by Rising PSA), в котором изучается эффективность терапии бикалутамидом в дозе 50 мг с дутастеридом в сравнении с плацебо при КРРПЖ стадии M0<sup>6</sup>.

Интерес вызывает и такой метод, как альтернативная антиандрогенная терапия. В недавнем исследовании, в которое было включено 232 больных КРРПЖ (у 76% верифицирована стадия M1b) с прогрессией заболевания на фоне максимальной антиандрогенной блокады, после отмены антиандрогена «синдром отмены» был зафиксирован у 15,5% пациентов, получавших в качестве гормонотерапии 1-й линии бикалутамид, и у 12,8% в группе приема флутамида. Гормонотерапию 2-й линии проводили альтернативным препаратом – флутамидом у пациентов, получавших ранее бикалутамид, и наоборот. Общее снижение уровня ПСА более чем на 50% наблюдали у 35,8% больных независимо от зарегистрированного ранее эффекта отмены, причем медиана продолжительности эффекта отмены равнялась 6 месяцам. Была также выявлена корреляция между уровнем ПСА на момент начала терапии 2-й линии и временем безрецидивного выживания и процентом снижения уровня ПСА. Таким образом, было показано, что уровень ПСА перед началом гормонотерапии 2-й линии служит предиктором

<sup>3</sup> Sartor A.O., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426) // Cancer. 2008. Vol. 112. № 11. P. 2393–2400.

<sup>4</sup> Small E.J., Halabi S., Dawson N.A. et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583) // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 6. P. 1025–1033.

<sup>5</sup> Kucuk O., Fisher E., Moinpour C.M. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235) // Urology. 2001. Vol. 58. № 1. P. 53–58.

<sup>6</sup> Sartor O., Gomella L.G., Gagnier P. et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design // Can. J. Urol. 2009. Vol. 16. № 5. P. 4806–4812.



## Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

безрецидивной выживаемости<sup>7</sup>, а тактика замены антиандрогена после реализации «синдрома отмены» является целесообразной, особенно у пациентов без клинических проявлений и имеющих хороший прогноз.

Что касается выбора тактики лечения больных с выраженным распространением процесса, добиться быстрого результата с целью купирования тяжелых осложнений РПЖ у таких больных позволяет терапия эстрогенами. Напомним, что эстрогены – первая группа лекарственных средств, которую стали применять у больных РПЖ. Эстрогены способны активировать мутировавшие AR, однако применение этих препаратов в больших дозах увеличивает показатели выживаемости. Предположительно, это объясняется митотическим блоком, предотвращающим непосредственное воздействие этих цитотоксических препаратов на клетки в результате срабатывания апоптотического механизма<sup>8</sup>. Использование эстрогенов позволяет добиваться ответа по уровню ПСА у большей группы пациентов (24–80%)<sup>9</sup>. Однако применение эстрогенов даже в небольших дозах приводит к развитию нежелательных явлений – интоксикации, тромбозов, сердечно-сосудистых осложнений вплоть до острого инфаркта миокарда.

Одним из современных способов лечения КРРПЖ является назна-

чение аналогов соматостатина. Это препараты, действующие на различных регуляторных уровнях, созданные благодаря изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития резистентности к гормональному лечению и химиотерапии. Нативный соматостатин представляет собой 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. 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. Непрямое действие аналогов соматостатина является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста (TGF)<sup>10, 11</sup>. Перспективным методом лечения КРРПЖ представляется комбинированная терапия аналогами соматостатина (Октреотид-депо) и дексаметазона. В ряде исследований показано, что на фоне продолжа-

ющейся кастрационной терапии назначение Октреотида-депо и дексаметазона позволяет добиться снижения уровня ПСА на 29–61% от исходного показателя, длительности ответа – 6–12 месяцев, показателя общей выживаемости – 14–20 месяцев<sup>12, 13, 14</sup>. Как особо подчеркнул докладчик, одно из важных преимуществ Октреотида-депо – низкая токсичность и хорошая переносимость, что позволяет применять препарат как в первой линии терапии, до проведения химиотерапии, так и после нее.

В последние годы были разработаны новые препараты для лечения КРРПЖ, некоторые из них прошли клинические испытания I–II фазы. Среди них докладчик выделил селективные блокаторы CYP17 – абиратерон, TAK700; антиандроген с наиболее выраженной аффинностью к AR – энзалутамид (MDV3100); вакцины – PROSTVAK, Sipuleucel-T; таргетные препараты – афлиберцепт, тасквинимод, кабозантиниб. Абиратерона ацетат является предшественником действующего вещества абиратерона, ингибирующего цитохром P450 c17 (CYP17), что приводит к подавлению синтеза андрогенов в надпочечниках, яичках и непосредственно в ткани предстательной железы. Абиратерон – первый ингибитор синтеза андрогенов, который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости,

Онкология

<sup>7</sup> Suzuki H., Okihara K., Miyake H. et al. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade // J. Urol. 2008. Vol. 180. № 3. P. 921–927.

<sup>8</sup> Robertson C.N., Roberson K.M., Padilla G.M. et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. № 13. P. 908–917.

<sup>9</sup> Smith D.C., Redman B.G., Flaherty L.E. et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer // Urology. 1998. Vol. 52. № 2. P. 257–260.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

VIII Съезд онкологов России  
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

обладает хорошей переносимостью, уменьшает болевой синдром и количество костных осложнений. Этот препарат проходит клинические испытания III фазы. В одном из них (COU-AA-301) приняли участие 1195 пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее получавших терапию таксанами. Медиана общей выживаемости составила 15,8 месяца в группе пациентов, получавших абиратерона ацетат, по сравнению с 11,2 месяца в группе пациентов, получавших плацебо. Кроме того, в ходе исследования было показано, что препарат значительно снижает болевой синдром уже в период лечения и увеличивает время до развития костных метастазов, таким образом улучшая качество жизни пациентов<sup>15</sup>. Недавно были опубликованы результаты еще одного крупного исследования III фазы, в ходе которого изучали эффективность терапии абиратерона ацетатом в дозе 1000 мг в день и преднизолоном 5 мг 2 раза в день в сравнении с терапией преднизолоном в сочетании с плацебо у 1088 пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию. Были получены впечатляющие результаты: медиана безрецидивной выживаемости, подтвержденной радиологически, составила 16,5 месяцев на фоне комбинации «абиратерона ацетат + преднизон» против 8,3 месяца в группе приема наркотического анальгетика ( $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Исследования III фазы проходит еще один препарат – энзалутамид (MDV3100). Этот новый андроген

характеризуется высокой аффинностью к АР (в 8 раз большей, чем бикалутамид), обладает способностью ингибировать транслокацию АР в ядро клетки и блокировать транслокацию ДНК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, включавшем 1199 больных КРРПЖ с прогрессирующей заболеванием после химиотерапии, медиана общей выживаемости в группе приема энзалутамида составила 18,4 месяца, а в группе плацебо – 13,6 месяца ( $p < 0,001$ )<sup>17</sup>.

У больных КРРПЖ с костными метастазами изучается радиофармпрепарат на основе изотопа радия-223 альфарадин. Было проведено двойное слепое рандомизированное исследование III фазы, в котором больные КРРПЖ ( $n = 921$ ) с костными метастазами получали наилучшую симптоматическую терапию в сочетании с радий-223 дихлоридом в дозе 50 000 Бк/кг или плацебо. Общая выживаемость составила 14,9 месяца в группе приема альфарадина по сравнению с 11,3 месяца в группе плацебо-контроля ( $p < 0,001$ )<sup>18</sup>. Среди целевых препаратов интерес представляют ингибиторы тирозинкиназ кабозантиниб и тасквинимод, проходящие клинические исследования II фазы. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы ( $n = 171$ ) 72% пациентов с распространенным КРРПЖ, получавших кабозантиниб в дозе 100 мг в день, имели регрессию в поврежденных мягких тканях, у 68% было обнаружено улучше-

ние при сканировании костей, в том числе полное разрешение в 12% случаев. Показано, что кабозантиниб повышает безрецидивную выживаемость у больных КРРПЖ до 24 недель (безрецидивная выживаемость в группе плацебо-контроля составила 5,9 недели), снижает болевой синдром. Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, – усталость (16%), артериальная гипертензия (12%), ладонно-подошвенный синдром (8%)<sup>19</sup>.

Целесообразность такого подхода к лечению КРРПЖ, как вакцинация, была подтверждена в ходе изучения препарата сипулеуцел-Т (APC8015) – вакцины, способной индуцировать иммунный ответ Т-хелперов к простатической кислотной фосфатазе. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 127 больных бессимптомным метастатическим КРРПЖ общая выживаемость больных в группе вакцинации составила 25,9 месяца против 21,4 месяца в группе плацебо, медиана времени до прогрессирования заболевания – 11,7 и 10 недель соответственно<sup>20</sup>. Несмотря на появление новых методов терапии метастатического КРРПЖ, по-прежнему общепризнанным стандартом лечения больных в настоящее время является проведение химиотерапии таксанами, среди которых препаратом выбора считается доцетаксел, назначение которого рекомендовано больным с наличием симптоматических проявлений метастатического процесса. У па-

<sup>15</sup> Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 10. P. 983–992.

<sup>16</sup> Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 2. P. 138–148.

<sup>17</sup> Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 13. P. 1187–1197.

<sup>18</sup> Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 3. P. 213–223.

<sup>19</sup> Smith D.C., Smith M.R., Sweeney C. et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 4. P. 412–419.

<sup>20</sup> Small E.J., Schellhammer P.F., Higano C.S. et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 19. P. 3089–3094.



## Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

циентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии доцетакселом или в отсутствие чувствительности к доцетакселу рекомендован таксан нового поколения – кабазитаксел. Завершая выступление, профессор Б.Я. Алексеев акцентировал

внимание на основных принципах выбора тактики лечения пациентов с КРРПЖ. Во-первых, гетерогенность популяции больных КРРПЖ в каждом случае требует персонализированного терапевтического подхода. Во-вторых, кастрационную терапию следует

продолжать на всем протяжении периода лечения больных КРРПЖ. В-третьих, у всех больных с ростом ПСА на фоне кастрационной и антиандрогенной терапии до назначения других препаратов необходимо оценить эффект отмены антиандрогенной терапии.

### Роль аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, аналогов соматостатина, бисфосфонатов в лечении КРРПЖ

**В**ице-президент Российского общества онкоурологов, заместитель главного врача по онкологии ГКБ № 57 (Москва), д.м.н., профессор Игорь Георгиевич РУСАКОВ начал свое выступление с экскурса в историю медицины. В 1941 г. С. Huggins и С.V. Hodges продемонстрировали эффективность хирургической кастрации, а также терапии эстрогенами у больных метастатическим РПЖ, впервые установив зависимость клеток РПЖ от концентрации тестостерона. С момента их основополагающих исследований гормональная терапия является терапией первой линии при распространенном РПЖ. С. Huggins и С.V. Hodges определили, что гормонотерапия вызывает замедление прогрессии опухоли у 90% пациентов с распространенным РПЖ.

Хирургическая кастрация до сих пор считается «золотым стандартом» при проведении гормонотерапии у больных РПЖ. Путем удаления яичек, являющихся основным источником андрогенов, достигается так называемый гипогонадный статус пациентов, при котором в крови определяется лишь небольшое количество тестостерона (кастрационный уровень тестостерона).

Альтернативой двусторонней орхидэктомии является медикаментозная кастрация агонистами лютеинизирующего гормона – рилизинг-гормона (ЛГРГ). В 1971 г. А. Schally и соавт. впервые выделили и описали молекулярную структуру ЛГРГ, а позже синтезировали

этот гормон. Активность синтетических аналогов ЛГРГ в 100 раз превышает активность природного гормона.

Наряду с хирургической и медикаментозной кастрацией основными методами гормональной терапии при диссеминированном РПЖ являются максимальная андрогенная блокада, монотерапия антиандрогенами и эстрогенотерапия. Основные цели гормонотерапии при диссеминированном РПЖ – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных, уменьшение в размерах первичного и метастатических очагов, снижение уровня ПСА, уменьшение выраженности симптомов обструкции мочевых путей, выраженности анемии, снижение костного болевого синдрома. Совокупность этих данных позволяет определять длительность ремиссии опухолевого процесса, которая при диссеминированном РПЖ может достигать от нескольких недель до многих лет, но обычно составляет 6–18 месяцев, после чего развивается гормонрефрактерная фаза заболевания – КРРПЖ.

Среди актуальных проблем гормонотерапии распространенных форм РПЖ профессор И.Г. Русаков выделил следующие: когда начинать гормонотерапию (немедленная или отсроченная; адьювантная или неоадьювантная), как долго ее продолжать (интермиттирующая или непрерывная), какие препараты и схемы лечения назначать (комбинированная блокада андрогенов, кастрация как монотерапия



Профессор  
И.Г. Русаков

или монотерапия антиандрогенами) и, наконец, как оценивать эффективность гормонального лечения (выживаемость или качество жизни)?

До сих пор спорным остается вопрос о времени назначения гормонотерапии больным распространенным РПЖ. Четкие рекомендации в отношении немедленного или отсроченного (до появления признаков и симптомов клинического прогрессирования) начала гормонотерапии при распространенном бессимптомном РПЖ отсутствуют. И здесь ключевым моментом становится оценка влияния терапии не только на показатели выживаемости, но и на качество жизни больного. Сегодня оптимальной начальной схемой лечения для больных с впервые выявленным РПЖ считается терапия агонистами ЛГРГ, поскольку этот метод позволяет установить чувствительность опухоли к гормонам и в последующем реализовать любую лечебную стратегию. Многочисленные рандомизированные исследования показали, что гормонотерапия агонистами ЛГРГ не уступает по эффективности хирургической кастрации и эс-

VIII Съезд онкологов России  
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

трогенотерапии и обладает целым рядом преимуществ: в отличие от хирургической кастрации характеризуется обратимостью побочных реакций и осложнений, а в сравнении с эстрогенотерапией имеет более благоприятный профиль безопасности. Предпочтительны депонированные формы агонистов ЛГРГ (например, Бусерелин-депо), обеспечивающие надежный, равномерный выход препарата из полимерной матрицы в течение заданного срока. При изучении препарата Бусерелин-депо в центральных клиниках страны и онкологических диспансерах получены данные по клинической эффективности, сопоставимые с хирургической кастрацией, эстрогенотерапией и другими агонистами ЛГРГ в отношении снижения уровня ПСА и других параметров (объективный ответ на проводимую терапию, длительность ремиссии, выживаемость, качество мочеиспускания, боли в костях, появление новых метастатических очагов и пр.). Докладчик отметил, что отечественный препарат Бусерелин-депо не уступает по эффективности своим зарубежным аналогам. Многочисленные побочные эффекты гормонотерапии хорошо известны: при лечении агонистами ЛГРГ это приливы, гинекомастия, снижение либидо, импотенция, остеопороз, риск развития диабета; при двусторонней орхидэктомии наряду с вышперечисленными значимую роль играют нервно-психические расстройства; при эстрогенотерапии повышен риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Монотерапия стероидными антиандрогенами ассоциируется с гепатотоксичностью и осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, а на фоне монотерапии нестероидными антиандрогенами развиваются такие нежелательные явления, как гинекомастия, болезненность молочных желез, приливы, кроме

того, эти препараты обладают гепатотоксичностью. Лечение по схеме максимальной андрогенной блокады, то есть комбинирование хирургической или медикаментозной кастрации со стероидными или нестероидными антиандрогенами, может приводить к развитию более выраженных нежелательных явлений.

Более детально докладчик остановился на таком системном побочном эффекте андрогенной блокады, как негативное влияние на минеральную плотность костной ткани, что увеличивает риск патологических переломов в 10 раз (по сравнению с пациентами, не получающими гормонотерапию). Это серьезное осложнение, поскольку перелом бедренной кости у мужчин связан со значительным увеличением риска смерти. Кроме того, метастатическое поражение костной ткани вызывает местные и системные нарушения метаболизма в костной ткани, в результате чего у больных РПЖ с отдаленными метастазами многократно увеличивается риск патологических переломов и компрессии спинного мозга. С учетом того, что у больных РПЖ высок риск развития метастазов в кости – 65–75%, а гормональная антиандрогенная терапия, приводя к остеопорозу, может способствовать разрушению кости и прогрессированию костных метастазов, вопрос профилактики и лечения костных осложнений весьма актуален.

Одним из современных подходов к лечению осложнений со стороны костей является применение бисфосфонатов, синтетических органических аналогов молекулы пирофосфата. Среди бисфосфонатов наиболее изучен препарат золедроновая кислота. Эффективность золедроновой кислоты в предотвращении костных осложнений у больных РПЖ была показана в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании

(протокол 039). Применение золедроновой кислоты у пациентов с метастатическим КРРПЖ уменьшало частоту развития осложнений метастазов в костях на 25%, достоверно увеличивало время до развития первого костного осложнения (488 дней в группе приема золедроновой кислоты и 321 день в группе плацебо-контроля,  $p = 0,009$ ), значительно уменьшало выраженность болевого синдрома<sup>21</sup>. Докладчик представил данные по опыту применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) в отделении онкоурологии ГКБ № 57 г. Москвы. 67 больных РПЖ с метастазами в кости скелета (возраст 47–74 года) наряду с гормонотерапией получали препарат Резорба 1 раз в 21–25 дней в/в капельно. Оценка объективного эффекта от терапии проводилась по данным скинтиграфии скелета через 6 и 12 месяцев от начала лечения. Субъективный эффект оценивался по шкале статуса активности по версии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Восточной онкологической группы (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group), а также по шкале болевого синдрома по ВОЗ. Согласно результатам исследования, купирование болевого синдрома отмечено в течение первых двух курсов у всех пациентов, получавших Резорбу, также наблюдалось повышение статуса активности – с 3 до 1 балла по шкале ВОЗ–ECOG. Спустя 4 месяца от начала терапии прогрессирование опухолевого процесса (поражение лимфатических узлов, усиление боли, рост ПСА) отмечено в 10 (14,9%) случаях. Через 8 месяцев от начала терапии прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано еще в 5 (7,5%) случаях. У 1 пациента с количеством костных очагов менее 5 после 6 курсов метастатические очаги не выявлялись (отсутствие радиофармацевтического препарата (РФП) в костной ткани). В остальных слу-

<sup>21</sup> Saad F, Gleason D.M., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2004. Vol. 96. № 11. P. 879–882.



## Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

чаях (51, 76,1%) отмечалось снижение накопления РФП в костях и стабилизация. Таким образом, данные исследования подтвердили, что применение золедроновой кислоты не влияет на течение опухолевого процесса, но при этом быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструкцию в костях скелета и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни больных с метастатическим РПЖ.

Повысить качество жизни больного за счет уменьшения побочных реакций гормонотерапии и отсрочить развитие гормонрефрактерной стадии опухолевого процесса позволяет проведение прерывистой, или интермиттирующей, гормонотерапии РПЖ. Теоретическая возможность пролонгирования гормончувствительной фазы болезни объясняется тем, что в перерыве гормонального лечения происходит восстановление субпопуляции андрогензависимых и андрогенчувствительных клеток и, следовательно, потенциала опухоли к апоптозу, вызванному андрогенной депривацией. Впервые в клинической практике метод интермиттирующей гормонотерапии апробировал L. Klotz, применивший циклическое назначение диэтилстильбестрола у 19 больных<sup>22</sup>. При этом средняя продолжительность начального курса составила 30 месяцев, а средняя длительность перерыва в лечении – 8 месяцев. У 90% больных в течение 3 месяцев после отмены лечения восстановилась потенция, потеря которой была связана с проводимым лечением. Отмечено также значительное снижение сердечно-сосудистых осложнений.

В клинических исследованиях III фазы показано, что прерывис-

тый вариант лечения как минимум не уступает непрерывной блокаде по показателям безрецидивной и общей выживаемости. Так, в проспективном рандомизированном исследовании III фазы участвовали 68 больных метастатическим РПЖ, разделенные на группы интермиттирующей (n = 35) и непрерывной андрогенной блокады (n = 33). Медиана периода наблюдения составила 30,8 месяца, терапия проводилась в режиме максимальной андрогенной блокады. Прогрессирование заболевания и развитие гормонрефрактерного РПЖ в течение 3 лет наблюдения в группе интермиттирующей гормонотерапии составило 7%, а непрерывной – 38,9% (p = 0,0052). Пациенты в группе интермиттирующей терапии не получали антиандрогенную блокаду в течение 59% времени от всего периода наблюдения<sup>23</sup>. В исследовании AUCO AP 17/95 (n = 335) медиана безрецидивной выживаемости в группе интермиттирующей терапии была больше (16,6 месяца), чем в группе непрерывного лечения (11,5 месяца), хотя различия не достигли статистической достоверности. При этом пациенты, получавшие прерывистую андрогенную блокаду (госерелин + бикалутамид), 88% всего периода наблюдения находились в перерыве гормонального лечения<sup>24</sup>.

Основными проблемами интермиттирующего лечения являются вопросы показаний к прерыванию и возобновлению эндокринной терапии, которые остаются дискуссионными. Большинство авторов проводят первый курс лечения в течение 6–9 месяцев (при эффективности лечения), а возобновляют лечение при повышении ПСА до нормальных значений или уровня около 20 нг/мл (при изначально высоком уровне ПСА). Несмотря

на большой интерес к интермиттирующей гормональной блокаде, на сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного исследования, позволяющего сделать достоверные выводы об эффективности данного варианта лечения, поэтому к проведению циклической терапии при метастатическом РПЖ нужно подходить очень осторожно.

Один из вариантов проведения интермиттирующей гормональной терапии – последовательное проведение эндокринотерапии аналогами ЛГРГ – бусерелином – и антиандрогенами (бикалутамид) в высокой дозе 150 мг/сут в течение 3 месяцев. По данным докладчика, такая схема обеспечивала у пациентов значительное улучшение качества жизни и практически полное сохранение сексуальной активности. При этом скорость снижения ПСА и уменьшения объема простаты оказалась одинаковой.

В целом, по мнению докладчика, можно сделать вывод, что интермиттирующая гормонотерапия является эффективным и безопасным методом лечения больных РПЖ. Результаты, полученные при использовании прерывистого лечения, сопоставимы с результатами непрерывной андрогенной блокады при существенно меньшей токсичности и стоимости. В группах интермиттирующей гормональной блокады наблюдалось более высокое качество жизни пациентов по сравнению с группой непрерывной гормонотерапии. В то же время не следует забывать, что интермиттирующая гормонотерапия при РПЖ имеет свои ограничения и ее можно назначать пациентам при достаточном снижении уровня ПСА.

При развитии кастрационно-резистентной формы РПЖ одной из лечебных опций, позволяющих

Онкология

<sup>22</sup> Klotz L.H., Herr H.W., Morse M.J., Whitmore W.F. Jr. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer // *Cancer*. 1986. Vol. 58. № 11. P. 2546–2550.

<sup>23</sup> De Leval J., Boca P., Yousef E. et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial // *Clin. Prostate Cancer*. 2002. Vol. 1. № 3. P. 163–171.

<sup>24</sup> Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. Abstr. 5015.



## VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

отсрочить назначение химиотерапии и, соответственно, увеличить продолжительность жизни пациентов, является комбинированная терапия аналогами соматостатина и дексаметазоном на фоне хирургической или медикаментозной кастрации. Профессор И.Г. Русаков представил данные недавних исследований этой схемы терапии у больных КРРПЖ. В исследовании, проведенном в МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии России и РНЦРР с участием 66 больных КРРПЖ, оценивали эффективность комбинации Октреотида-депо 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии (n=36) и больных, прогрессирующих после химиотерапии доцетакселом (n=30). Среднее количество курсов в 1-й группе – 6,8 (1–15), во 2-й группе – 5,9 (2–16). В 1-й группе снижение уровня ПСА более чем на 50% и более чем на 80% составило

38,9% и 16,7%, а во второй группе – 26,7% и 6,7% соответственно. Стабилизация уровня ПСА отмечена у 41,7% пациентов в 1-й группе и у 53,3% больных во 2-й группе. Таким образом, больший клинический эффект наблюдался у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию<sup>25</sup>.

В 2011 г. Д.И. Ганов и С.А. Варламов опубликовали результаты исследований по аналогичной схеме с участием 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 месяцев. Авторы отметили, что данный режим терапии отличают удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов.

В связи с этим применение данного режима особенно оправдано у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом<sup>26</sup>.

Согласно данным докладчика, андрогенная депривация вместе с аналогами соматостатина (Октреотидом-депо) и дексаметазоном позволяет добиться ответа или стабилизации процесса при КРРПЖ более чем у половины больных. Назначение аналогов соматостатина пациентам с КРРПЖ является оправданным при повышении уровня сывороточного хромогранина А (сХГА > 3 нмоль/л) до системной химиотерапии доцетакселом в отсутствие выраженной симптоматики заболевания, а также при прогрессировании заболевания после системной химиотерапии таксанами, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения онкологических больных.



К.м.н.  
А.В. Сивков

### Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом

В этой связи, как подчеркнул первый заместитель директора ФГБУ «НИИ урологии», к.м.н. Андрей Владимирович СИВКОВ, проблема выбора оптимального подхода к выявлению и лечению больных этим тяжелым злокачественным новообразованием становится все более актуальной. Для решения задачи по повышению качества оказания медицинской помощи больным РПЖ в нашей стране необходимо проведение следующих мероприятий:

- первичная профилактика развития РПЖ;
- скрининг РПЖ в фокусных группах;
- химиопрофилактика РПЖ;

- совершенствование диагностики и прогноза течения РПЖ;
- радикальное лечение локализованного РПЖ;
- комбинированная терапия местнораспространенного РПЖ;
- адекватная системная терапия метастатического РПЖ.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и Американской ассоциации урологов по лечению пациентов с гормонозависимым РПЖ, гормональная терапия является ведущим вариантом лечения и применяется на разных стадиях заболевания.

В последнее время все больше внимания уделяется определению нейроэндокринной дифференцировки

По данным статистики, за 10 лет в Российской Федерации количество больных РПЖ выросло на 55%, смертность увеличилась на 57%. Более чем у половины больных диагностируют местнораспространенные (35%) и генерализованные (18%) формы опухолевого процесса<sup>27</sup>.

<sup>25</sup> 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. Urol. Suppl. 2010. Vol. 9. № 2. P. 284.

<sup>26</sup> Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.

<sup>27</sup> Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2–3. С. 6–7.



## Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

опухоли, которая может стать необходимым анализом для комплексного подхода к выбору тактики лечения РПЖ наряду с такими стандартными тестами, как уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, количество позитивных столбиков, полученных при биопсийном исследовании.

Под термином «нейроэндокринная дифференцировка» (НЭД) РПЖ подразумевают присутствие рассеянных нейроэндокринных клеток (НЭК) по всей железе, которые располагаются одиночно или небольшими скоплениями. Около 5–10% опухолей предстательной железы имеют довольно обширное мультифокальное распространение НЭК. В некоторых случаях РПЖ полностью представлен НЭК (мелкоклеточный РПЖ, 1–2%)<sup>28</sup>.

При рождении нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы, во время пубертатного периода число рассеянно расположенных НЭК значительно увеличивается и остается стабильным в возрастном интервале 25–54 года. НЭК не пролиферируют, не содержат андрогенных рецепторов, ПСА-негативны, секретируют в кровяное русло множество нейропептидов, в том числе хромогранин А (ХгА), серотонин, ХгВ, соматостатин, тиреоидстимулирующий гормонподобный пептид, паратиреоидный гормонсвязанный пептид, кальцитонин и др.<sup>29</sup>.

ХгА – один из наиболее часто используемых маркеров нейроэндокринной дифференцировки РПЖ. Он является представителем гранинов – кислых секреторных белков. Продукция и накаплива-

ние ХгА происходит в секреторных гранулах НЭК. При нейроэндокринном РПЖ возможен низкий уровень ПСА на фоне повышенного уровня ХгА, что подчеркивает важность этого маркера при определении НЭД РПЖ<sup>30</sup>. Помимо уровня сывороточного ХгА, НЭД в тканях предстательной железы определяется такими маркерами, как уровень тканевого ХгА, синаптофизина, сурвивина, рецепторов к соматостатину (SSTR2) и Ki67.

Хотя НЭК как в нормальной ткани предстательной железы, так и при наличии неопластического процесса лишены рецепторов к андрогенам, тем не менее данные клетки продуцируют эпидермальный фактор роста и HER-2/neu. Эти факторы создают условия для нечувствительности НЭК предстательной железы к гормональной терапии. Таким образом, нейроэндокринный компонент РПЖ является резистентным к андрогенной депривации<sup>29</sup>.

Повышение уровня ХгА чаще встречается у пациентов с КРПЖ. Так, в исследовании D.V. Matei и соавт. НЭД выявлена у 85,1% пациентов при КРПЖ: повышение ХгА в сыворотке крови отмечалось в 54% случаев, тканевого ХгА – в 67% и тканевого SSTR2 – в 58%<sup>31</sup>. А в работе E.V. Bocan и соавт. повышение тканевого ХгА выявлено у 71,95% пациентов с НЭД РПЖ, подтвержденной гистологически исследованиями<sup>32</sup>.

Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией нейроэндокринных маркеров и отдаленными метастазами. Пациенты с РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз

по сравнению с теми больными, у которых НЭД опухоли не выявляется. M. Appetecchia и соавт. выявили положительную корреляцию уровня сывороточного ХгА с НЭД и агрессивностью опухоли, но не с уровнем ПСА, сделав вывод о том, что повышение уровня ХгА в сыворотке крови даже при низком уровне ПСА – предиктор агрессивного течения РПЖ<sup>33</sup>.

Данные литературных источников свидетельствуют, что данный маркер представляет высокий интерес для раннего выявления КРПЖ и обнаружения наиболее агрессивных форм РПЖ. Для проверки этой гипотезы в 2012 г. в НИИ урологии было проведено эпидемиологическое исследование по определению средних значений сывороточного ХгА у различных категорий пациентов с заболеваниями предстательной железы. В исследование включили 292 пациента с различными состояниями предстательной железы: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит, ДГПЖ с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой (LPIN) и высокой степени (HPIN), локализованный РПЖ, местнораспространенный РПЖ и КРПЖ. В зависимости от диагноза у пациентов различались показатели ПСА и сывороточного ХгА (табл. 2 и 3). Не получено достоверных различий в уровнях сывороточного ХгА между пациентами с LPIN и HPIN: 1,26 и 1,77 ( $p > 0,05$ , t-критерий). Однако среди пациентов с HPIN число больных, имеющих уровень сывороточного ХгА более 3 нмоль/л, было выше, чем среди пациентов с LPIN: 10 и 4% соответственно

Онкология

<sup>28</sup> Abrahamsson P.A., Wadström L.B., Alumets J. et al. Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate // *Pathol. Res. Pract.* 1987. Vol. 182. № 3. P. 298–307.

<sup>29</sup> Sciarra A., Immacenzi M., Ravaziol M. et al. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression // *Urologia.* 2011. Vol. 78. № 2. P. 126–131.

<sup>30</sup> Khan M.O., Ather M.H. Chromogranin A – serum marker for prostate cancer // *J. Pak. Med. Assoc.* 2011. Vol. 61. № 1. P. 108–111.

<sup>31</sup> Matei D.V., Renne G., Pimentel M. et al. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt // *Clin. Genitourin. Cancer.* 2012. Vol. 10. № 3. P. 164–173.

<sup>32</sup> Bocan E.V., Mederle O., Sârb S. et al. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011. Vol. 52. № 4. P. 1215–1218.

<sup>33</sup> Appetecchia M., Meçule A., Pasimeni G. et al. Incidence of high chromogranin A serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 29. P. 166.



Таблица 2. Средние значения ПСА (нг/мл) в зависимости от диагноза

Диагноз	Число больных (n = 292), абс.	Среднее значение ПСА, нг/мл	Достоверность различий	
Контрольная группа	27	0,73 ± 0,05		
ДГПЖ	20	5,13 ± 1,04*	p > 0,05**	p > 0,05**
Хронический простатит	21	5,88 ± 1,88*		
ДГПЖ + LPIN	49	6,94 ± 1,14*	p > 0,05**	
ДГПЖ + HRPIN	31	11,67 ± 2,46*		
Локализованный РПЖ	78	10 ± 0,98*	p > 0,05**	p < 0,05**
Местнораспространенный РПЖ	20	12,21 ± 4,37*		
КРРПЖ	46	199,8 ± 39,6*		

ПСА – простатспецифический антиген, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, LPIN – low-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia – простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени, HRPIN – high-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, РПЖ – рак предстательной железы, КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы.

Референтное значение ПСА – 3 нг/мл.

\* – различия с контролем достоверны (p < 0,05).

\*\* – достоверность различий по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

Таблица 3. Значения уровня сывороточного ХгА (нмоль/л) в зависимости от диагноза

Диагноз	Число больных (n = 292), абс.	Среднее значение сХгА, нмоль/л	Достоверность различий	
Контрольная группа	27	1,28 ± 0,11		
ДГПЖ	20	0,94 ± 0,16	p > 0,05*	p > 0,05*
Хронический простатит	21	1,24 ± 0,13		
ДГПЖ + LPIN	49	1,26 ± 0,09	p > 0,05*	
ДГПЖ + HRPIN	31	1,77 ± 0,15		
Локализованный РПЖ	78	1,78 ± 0,14	p < 0,05*	p < 0,05*
Местнораспространенный РПЖ	20	2,71 ± 0,53		
КРРПЖ	46	3,51 ± 0,42		

Референтное значение сХгА – 3 нмоль/л.

\* – достоверность различий по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

(p = 0,05, по точному методу Фишера (ТМФ-критерий)).

Средний уровень сывороточного ХгА у пациентов с КРРПЖ (3,51 нмоль/л) был выше, чем при локализованном (1,78 нмоль/л) и местнораспространенном (2,71 нмоль/л) РПЖ (p < 0,05, t-критерий). Число

больных с уровнем сывороточного ХгА более 3 нмоль/л составило 34% при КРРПЖ, 25% – при местнораспространенном и 11,5% – при локализованном РПЖ (p < 0,05, ТМФ-критерий) (рисунок).

Повышение уровня ХгА может регистрироваться и при заболевани-

ях, не связанных с предстательной железой, таких как НЭД опухоли ЖКТ, атрофический гастрит, опухоли мозгового слоя надпочечников и паращитовидных желез, при лечении ингибиторами протонной помпы и др.<sup>34</sup>.

Как подчеркнул докладчик, отсутствие аффинности КРРПЖ к гормональной терапии создает потребность в поиске новых методов лечения этой категории больных. Большой интерес в лечении КРРПЖ у исследователей вызывают аналоги соматостатина, в частности октреотид. Недавние исследования указывают на то, что октреотид длительного действия в форме депо обладает антипролиферативным эффектом, увеличивая время до прогрессии заболевания у пациентов с нейроэндокринной опухолью<sup>35</sup>. В исследовании К.А. Toulis и соавт. было показано, что гормональная терапия метастатического КРРПЖ в комплексе с аналогом соматостатина в течение 6 месяцев позволяет добиться частичного ответа на терапию (снижения уровня ПСА на 50%) в 59,5% (49,3–69,3%) случаев<sup>36</sup>. В ряде исследований была показана эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина как у больных, не получавших химиотерапию, так и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом<sup>25</sup>.

В исследовании, проведенном в НИИ урологии, у больных КРРПЖ с нейроэндокринным статусом опухоли оценивались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами Октреотид-депо и дексаметазон в условиях медикаментозной (аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)) или хирургической кастрации.

<sup>34</sup> Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д. и др. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 68–70.

<sup>35</sup> Wolin E.M. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors // Gastrointest. Cancer Res. 2012. Vol. 5. № 5. P. 161–168.

<sup>36</sup> Toulis K.A., Goulis D.G., Msaouel P. et al. Dexamethasone plus somatostatin-analog manipulation as bone metastasis microenvironment-targeting therapy for the treatment of castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of uncontrolled studies // Anticancer Res. 2012. Vol. 32. № 8. P. 3283–3289.



## Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

Критерии включения в исследование:

- морфологически верифицированный РПЖ;
- больные с установленным КРРПЖ (по критериям EAU-2012);
- удвоение сывороточного ПСА в течение времени, не превышающего 2 месяца, или три последующих повышения уровня ПСА с интервалом не менее 2 недель между измерениями, кастрационный уровень тестостерона;
- больные после лучевой терапии, у которых кастрационно-резистентный рецидив и прогрессия заболевания возникли не менее чем через 6 месяцев после ее окончания и последующей гормонотерапии;
- общее состояние по шкале ECOG 0–1 балл.

В исследование было включено 39 больных КРРПЖ, из них 22 больных прошли трехмесячный этап лечения препаратом Октреотид-депо. Применялась следующая схема лечения: Октреотид-депо по 20 мг 1 раз в 28 дней в/м; дексаметазон 4 мг/сут в течение 1 месяца, затем 2 мг/сут в течение 2 недель, далее 1 мг/сут (поддерживающая доза); аналог ГнРГ (депо-форма) – кроме больных с хирургической кастрацией. Если после 3 месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического ответа, увеличивали дозу Октреотида-депо до 30 мг 1 раз в 28 дней в/м.

Ежемесячно всем пациентам определяли показатель ECOG, выраженность болевого синдрома, уровень ПСА, сывороточного ХгА, показатели клинических и биохимических анализов крови, отмечали нежелательные явления. Каждые 6 месяцев проводили компьютерную томографию (КТ) брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- снижение уровня ПСА и сывороточного ХгА;
- данные КТ брюшной полости и малого таза;



Рисунок. Число больных (%) с повышенным уровнем сывороточного ХгА при различных состояниях предстательной железы

- данные остеосцинтиграфии;
- изменение болевого синдрома по шестибалльной шкале;
- шкала ECOG;
- оценка ответа на лечение по критериям RECIST (оценка целевых очагов).

Согласно промежуточным результатам исследования, из 22 пациентов, получивших лечение, ответили на него 13 (59%), при этом снижение ПСА  $\geq 50\%$  отмечено у 6 пациентов (27%), снижение ПСА  $< 50\%$  или стабилизация ПСА наблюдалась у 8 пациентов (32%). 8 (41%) пациентов не ответили на лечение. У пациентов, ответивших на лечение и продемонстрировавших снижение ПСА  $\geq 50\%$ , отмечен более высокий начальный уровень сывороточного ХгА по сравнению с пациентами, не ответившими на комбинированную терапию, – 4,7 против 1,6 ( $p < 0,05$ , U-критерий). Из 22 пациентов, получавших терапию Октреотидом-депо в комбинации с медикаментозной или хирургической кастрацией, уровень сывороточного ХгА снизился у 16 (73%) ( $p < 0,05$ , парный T-критерий Вилкоксона), снизился или стабилизировался у 20 (91%) ( $p < 0,05$ , парный T-критерий Вилкоксона). У всех пациентов со снижением ПСА  $\geq 50\%$  на фоне терапии уровень ПСА снижался в течение 6 месяцев лечения (исследования продолжают). У всех лиц, не ответивших на терапию, ПСА устойчиво повышался уже после 1-го и 2-го месяца лечения.

При этом у пациентов, ответивших на терапию (по показателю ПСА), уровень сывороточного ХгА снизился на 76% и уровень ПСА – на 73%; у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию, уровень сывороточного ХгА снизился на 24%, а ПСА повысился на 27% (все различия между группами достигли уровня статистической значимости).

Полученные промежуточные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- сывороточный ХгА снижается у всех пациентов с КРРПЖ, получающих комбинированную терапию с включением Октреотида-депо, что указывает на адекватность терапии КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли;
- у пациентов, имеющих максимальный ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается максимальное и продолжительное снижение уровня сывороточного ХгА;
- у пациентов, демонстрирующих меньший ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается меньшая степень снижения уровня сывороточного ХгА;
- сывороточный ХгА – важный показатель выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление активности НЭК опухоли с использованием пролонгированной формы Октреотида-депо. ☺

Онкология