

С.В. МИШУГИН¹, к.м.н., А.А. ГРИЦКЕВИЧ², к.м.н., А.А. МОРДОВИН¹, И.Г. РУСАКОВ¹, д.м.н., профессор¹Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы²Научно-исследовательский институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ОКТРЕОТИДА-ДЕПО НА ПОСЛЕДУЮЩУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ И ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (М-КРРПЖ)

Лечение КРРПЖ является одной из наиболее сложных проблем в онкоурологии. До настоящего времени не определена оптимальная последовательность применения препаратов при лечении КРРПЖ. Цель исследования: оценка эффективности последовательных схем лечения при прогрессировании м-КРРПЖ: цитотоксической (доцетаксела) или гормональной терапии 2-й линии (абиратерона) после предшествующего лечения аналогом соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-депо) и без него. Материалы и методы: в дизайн исследования включено 4 группы пациентов (170 больных). Первые две группы включали больных, получавших инициальное лечение Октреотидом-депо 30 мг перед применением химиотерапии и гормонотерапии 2-й линии, сравнивались с двумя группами первичной химио- и гормонотерапии, назначенных после прогрессирования м-КРРПЖ. Результаты: количество пациентов, у которых отмечено снижение уровня ПСА, стабилизация процесса, профиль переносимости, имели схожие показатели в группах, получавших доцетаксел в качестве первой линии, так и после применения Октреотид-депо. Схожие данные зафиксированы и в группах, получавших абиратерон. Заключение: при анализе результатов лечения не было отмечено значимых отличий в группах, получавших доцетаксел или абиратерон в качестве второй линии после терапии Октреотидом-депо, с группами больных, получивших первичную цитотоксическую или гормонотерапию, что свидетельствует об отсутствии резистентности после применения аналога соматостатина пролонгированного действия к последующим схемам противоопухолевого лечения, что позволяет отодвинуть сроки начала химиотерапии или гормональной терапии 2-й линии КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, аналоги соматостатина, андрогенная депривационная терапия, абиратерон, доцетаксел.

S.V. MISHUGIN¹, PhD in medicine, A.A. GRITSKEVICH², PhD in medicine, A.A. MORDOVIN¹, I.G. RUSAKOV¹, MD, Prof.¹Pletnev Municipal Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department²Vischnevsky Scientific and Research Institute of Surgery, Moscow

EVALUATION OF EFFECT OF PROLONGED ACTION SOMATOSTATIN ANALOGUE – OCREOTIDE-DEPO – ON THE FOLLOWING HORMONAL AND CYTOTOXIC THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER (M-CRPC)

Therapy of CRPC is one of the most difficult problems in oncology. Until now the optimal consequence of use of drugs in CRPC is not determined. Study objective: evaluation of effectiveness of sequential therapeutic schemes in progression of m-CRPC: cytotoxic (Docetaxel) or second-line hormonal therapy (Abiraterone) after previous treatment by an analogue of prolonged action somatostatin (Octreotide-depo) and without it. Materials and methods: the study design included 4 groups of patients (170 subjects). The first two groups included patients who received initial therapy by Octreotide-Depo 30 mg before chemotherapy and second line hormone therapy, compared to two groups of primary chemical and hormone therapy indicated after progression of m-CRPC. Results: the number of patients in whom the reduction of PSA concentration, process stabilization, tolerability profile were analogous in groups receiving Docetaxel as the first-line therapy and in the group after administration of Octreotide-depo. Analogous data were registered in groups who administered Abiraterone. Conclusion: the analysis of the therapeutic results didn't demonstrate any significant differences in groups that received Docetaxel or Abiraterone as the second-line therapy after administration of Octreotide-Depo with groups of patients with received first-line cytotoxic or hormone therapy, which means lack of resistance after application of the prolonged action somatostatin analogue to subsequent schemes of anti-tumour therapy, which allows delaying the dates of the second line chemical or hormonal therapy of CRPC.

Keywords: castration refractory prostate cancer, somatostatin analogues, androgenous deprivation therapy, Abiraterone, Docetaxel.

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 г. в РФ поставлено на учет более 37 тыс. больных с раком предстательной железы (РПЖ), 42,5% из которых имели местнораспространенные и метастатические формы [1]. В связи с высокой гормональной зависимостью этой опухоли андрогенная депривационная терапия (АДТ) уже в течение 75 лет является наиболее часто используемым вариантом лечения этого заболевания [2].

Снижение уровня тестостерона тормозит передачу сигнала на пролиферацию андрогенным рецептором (АР) от мембраны до генетического аппарата клетки, однако через определенное время (в среднем 18–26 мес.) опухолевые клетки становятся резистентными к АДТ, что свидетельствует о реактивации АР за счет целого ряда механизмов – гиперэкспрессии и мутации, усиления кофакторов АР, развития вариантов сплайсинга и др. Прогрессирование кастрат-резистентного РПЖ (КРРПЖ) остается зависимым от АР за счет развития активации сигнального пути: амплификации АР, приобретения им функциональных мутаций, восходящей регуляции ферментов биосинтеза андрогенов [3].

Изучение механизмов развития резистентности к АДТ позволило определить пути ее преодоления за счет дополнительных вариантов воздействия на андрогенную ось – внедрен в клиническую практику абиратерона ацетат – селективный, необратимый ингибитор продуктов гена CYP 17 – стимулятора биосинтеза андрогенов. Препарат блокирует не только эндокринный синтез андрогенов в яичках и надпочечниках, но и интракринный синтез тестостерона непосредственно опухолевыми клетками из холестерина, что характерно на этапе КРРПЖ [4].

Появился энзалутамид – антиандроген второго поколения, который блокирует все три этапа сигнального пути в опухолевой клетке: связывание андрогенов с АР, транслокацию АР в ядро, связывание АР с ДНК и активацию транскрипции [5].

Помимо препаратов, непосредственно влияющих на андрогенную ось, появились лекарственные агенты с другими механизмами противоопухолевой активности.

Сипулейцел Т – вакцина, приготовленная из собственных антигенпрезентирующих клеток пациента [6].

Радий 223 – таргетный радиофармпрепарат, альфа-излучающий изотоп щелочноземельного металла радия, который фокусируется избирательно на активных участках ремоделирования кости, нацеливаясь, таким образом, на костные метастатические очаги [7].

В 2004 и 2010 гг. появились последовательно 2 цитотоксических лекарственных агента из класса таксанов, показавших, как и все упомянутые выше препараты, возможность повышения общей выживаемости больных с КРРПЖ [8].

Следует отметить, что, несмотря на проведение достаточно большого количества клинических исследований, до настоящего времени не определена оптимальная последовательность применения этих препаратов, не все они зарегистрированы в РФ, отсутствует достаточная

доступность к ним (абиратерон, энзалутамид, кабацитаксел) в практической работе у врачей-онкологов в различных регионах нашей страны.

В этой связи в настоящее время сохраняет свою актуальность применение зарегистрированного в РФ и одобренного к применению при лечении КРРПЖ аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотид-депо [9–10].

В процессе АДТ формируется нейроэндокринная дифференцировка опухолевых клеток, что является одной из важных причин возникновения кастрационной резистентности. Нейроэндокринные клетки не пролиферируют, не содержат АР, ПСА – негативны, секретируют ряд нейропептидов, таких как хромогранин-А. Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид, ланреотид) ингибируют рост клеток РПЖ, что показано в эксперименте, оказывая не прямое антигормональное (за счет обратной связи) и прямое антимитотическое действие.

Создание четкой схемы определения последовательности различных препаратов при КРРПЖ осложняется тем, что применение абиратерона, например, может вызвать перекрестную резистентность к энзалутамиду и даже таксану, цитотоксический эффект которых, как было показано, влияет и на активность андрогенных рецепторов, также могут иметь перекрестную резистентность с энзалутамидом и абиратероном. Исследований по возможности возникновения перекрестной резистентности аналогов соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-депо) с другими препаратами при лечении КРРПЖ не проводилось.

Задачей нашей работы явилась оценка возможности сохранения частоты и длительности противоопухолевого эффекта абиратерона и доцетаксела после применения Октреотид-депо в первой линии терапии КРРПЖ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка продолжительности ответа эффективности цитотоксической (доцетаксел) или гормональной терапии 2-й линии (абиратерон) у пациентов с метастатическим КРРПЖ, после прогрессирования на фоне лечения Октреотидом-депо и у пациентов, которым доцетаксел или абиратерон применялись в качестве первичной терапии при установлении кастрат-резистентной фазы РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2011 г. по декабрь 2016 г. на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева, структурного подразделения ГКБ им. Д.Д. Плетнева «Онкодиспансер №3», проведено ретроспективное исследование, которое включало 170 пациентов с метастатическим КРРПЖ, которые были разделены на 4 группы:

- первая группа (n = 84) – больные получали после регистрации кастрационной резистентности Октреотид-депо, а после прогрессирования начиналось лечение доцетакселом;

- вторая группа (n = 60) получала доцетаксел как вариант лечения 1-й линии мКРПЖ;
- третьей группе пациентов (n = 16) проводилось лечение абиратероном после прогрессирования заболевания на фоне Октреотида-депо;
- четвертая группа (n = 10) получала абиратерон и преднизолон в качестве 1-й линии терапии КРПЖ.

Уровень тестостерона у всех больных был <1,7 нмоль/л – доминирующее условие наличия фактора гормон-резистентности. 100 пациентам (больные 1-й и 3-й групп) до проведения цитотоксической терапии или лечения абиратероном при установке кастрат-резистентности в качестве первой линии использовался Октреотид-депо в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг/сут в течение первого месяца, 2 мг/сут в течение следующих 2 недель терапии, затем 1 мг/сут – в качестве поддерживающей дозы до момента прогрессирования. Количество курсов до прогрессирования варьировало от 4 до 12 (среднее $6,2 \pm 3,3$).

Доцетаксел использован в дозе 75 мг на кв. м на фоне преднизолона.

Абиратерон использовали перорально 1 г/сут.

Средний возраст пациентов исследуемых групп составил 67,8 лет (диапазон 49–78 лет). Данные по уровню ПСА в группах до лечения представлены в *таблице 1*.

В наблюдении участвовали пациенты РПЖ с метастазами в кости скелета и регионарные лимфатические узлы. Больные с метастазами в паренхиматозные органы и отдаленные лимфатические узлы, с выраженным болевым синдромом, быстрым нарастанием метастатического процесса в исследование не включались.

Среднее время от момента установленного диагноза до формирования кастрат-резистентной фазы составило у пациентов 1-й группы 28,1 месяца, 2-й – 24,3 месяца, 3-й – 26,5 месяца и у больных 4-й группы – 37,2 месяца.

Время положительного ответа на лечение Октреотидом-депо 30 мг не зависело от показателя Глисона и составило от 4 до 13 месяцев – 7,6 мес. \pm 2,4 мес.

Доцетаксел применяли в дозе 75 мг/м² поверхности тела в 0,9% физиологическом растворе внутривенно капельно в течение 1 ч каждые три недели на фоне преднизолона 10 мг/сут в течение всего периода лечения преднизолоном.

Абиратерон назначали перорально в ежедневной дозе 1 000 мг в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут.

Проведение лечения у исследуемых пациентов продолжалось до появления признаков прогрессирования – клинического и/или радиологического. Рост уровня ПСА при отсутствии клинического и/или радиологического прогрессирования не являлся основой для отмены лечения при отсутствии значительного ухудшения качества жизни больного.

Количество курсов доцетаксела варьировало от 5 до 13 у пациентов 1-й и 2-й групп. Распределение пациентов в зависимости от количества проведенных курсов представлено в *таблице 3*.

Показатель безрецидивной выживаемости для 1-й и 2-й групп отражен на *рисунке 1*.

Согласно полученным данным, безрецидивная выживаемость в группах не имела статистически достоверных различий ($p > 0,05$), а медиана для обеих групп составила 7 месяцев.

В группе 3 и 4, получавших абиратерон ацетат + преднизолон, количество месяцев до отмены лечения составило от 6 до 18 (12 \pm 1,8 мес.).

При сравнении продолжительности безрецидивного периода в группах 3 и 4 (*рис. 2*) также не было обнаружено достоверных статистических различий ($p > 0,05$); медиана выживаемости до прогрессирования в обеих группах равнялась 8 месяцам.

Таблица 1. Уровень ПСА в группах до лечения

Показатели	Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо	Доцетаксел + преднизолон	Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо	Абиратерон + преднизолон
ПСА, нг/мл	4,1–101,7	8,1–123,0	6,4–87,4	14–104,1
ПСА (средний уровень)	43,2	51,8	53,2	68,7

Таблица 2. Распределение больных по шкале Глисона

	6	7	8–10	Всего
Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо	46 (54,8%)	30 (35,7%)	8 (9,5%)	84 (100%)
Доцетаксел + преднизолон	30 (50%)	22 (36,7%)	8 (13,3%)	60 (100%)
Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо	9 (56,25%)	5 (31,25%)	2 (12,5%)	16 (100%)
Абиратерон + преднизолон	5 (50%)	2 (20%)	3 (30%)	10 (100%)

Таблица 3. Распределение больных по количеству курсов доцетаксел + преднизолон

Количество курсов	5–6	7–8	9–10	11–13
Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо (n = 84)	40 (47,6%)	28 (33,3%)	12 (14,3%)	4 (4,8%)
Доцетаксел + преднизолон (n = 60)	27 (45%)	18 (30%)	12 (20%)	3 (5%)

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%* снижение уровня ПСА²

88%* отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²

80%* уменьшение или отсутствие болевого синдрома²

85%* объективный положительный ответ на лечение¹

РУ №ЛС-001945-03811



ДЕПО
ФОРМА
в/м 1 раз
в 28 дней

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Гришечкин «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/
Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

АО ФАРМ-СИНТЕЗ
121357, Москва, улица Верейская, 29, 134
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

 **Ф А Р М
С И Н Т Е З**

Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость в группах 1 и 2

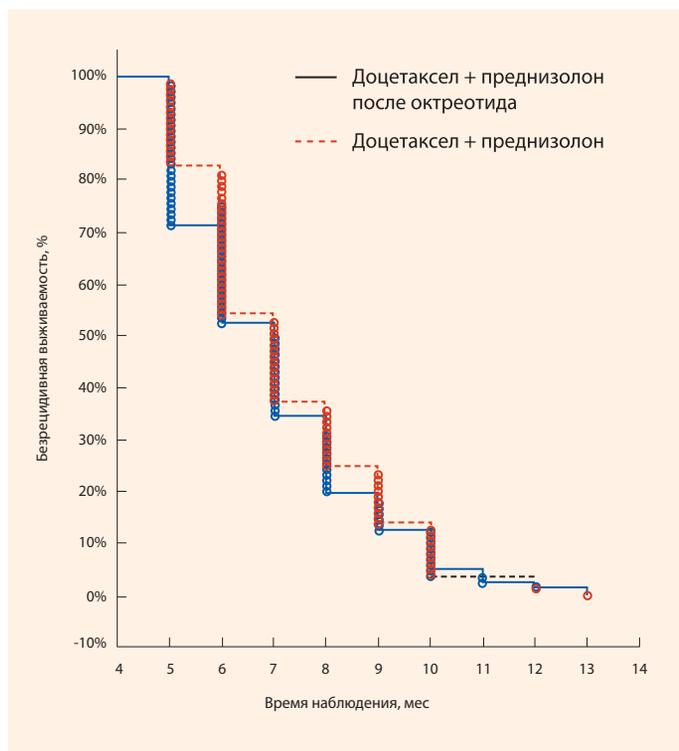


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость в группах 3 и 4

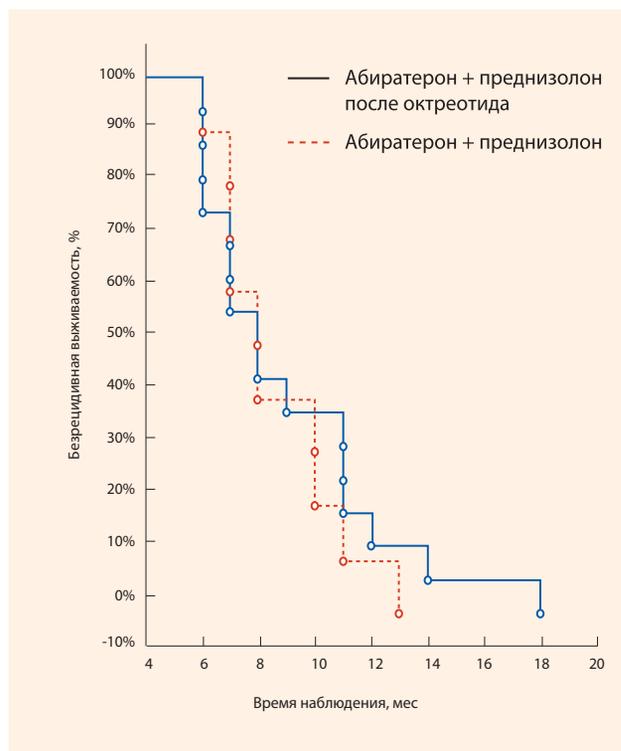


Таблица 4. Распределение больных по количеству месяцев лечения абиратероном + преднизолоном

Количество месяцев	6-8	9-11	12-15	16-18
Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо (n = 16)	9 (56,25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	1 (6,25%)
Абиратерон + преднизолон (n = 0)	6 (60%)	3 (30%)	1 (10%)	0

Таблица 6. Нежелательные явления в процессе лечения по схеме «абиратерон + преднизолон»

Нежелательное явление	Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо (n = 16)	Абиратерон + преднизолон (n = 10)
Гипертензия	2 (12,5%)	1 (10%)
Отеки	2 (12,5%)	2 (20%)
Гипокалиемия	1 (6,25%)	-
Нарушение функции печени	1 (6,25%)	-
Общее количество	6 (37,5%)	3 (30%)

Таблица 5. Динамика уровня ПСА

Динамика ПСА	Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо (n = 84)	Доцетаксел + преднизолон (n=60)	Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо (n = 16)	Абиратерон + преднизолон (n=10)
Снижение ПСА >50%	35 (41,7%)	32 (53,3%)	5 (31,25%)	4 (40%)
Снижение ПСА >80%	20 (23,8%)	13 (21,7%)	3 (18,75%)	2 (20%)
Стабилизация ПСА	14 (16,7%)	7 (11,7%)	5 (31,25%)	3 (30%)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все больные после 4–6 курса доцетаксела нуждались в сопроводительной терапии с стимуляцией лейкопоэза.

Традиционным основополагающим критерием ответа на лечение РПЖ является динамика уровня ПСА (табл. 5). У большей части больных в группе «Доцетаксел после Октреотида-депо» (41,7 и 23,8%) отмечено снижение ПСА на 50 и 80% соответственно, стабилизация ПСА отмечена у 14 (16,7%) больных. После лечения доцетакселом в качестве первой линии снижение уровня ПСА на 50 и 80% произошло у 53,3 и 21,7%, стабилизация у 11,7%. В 3 и 4 группах снижение ПСА на 50% было зафиксировано у 31,25 и 40% больных соответственно, а понижение на 80% и более в 18,75 и 20% случаев. Стабилизация уровня ПСА в группе «Абиратерон после Октреотида-депо» отмечено у 5 больных (31,25%), а в группе «Абиратерон» – у 3 (30%).

Учитывая удовлетворительный профиль переносимости Октреотида-депо, на сегодняшний день можно с уверенностью говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия перед химиотерапевтическим лечением доцетакселом или терапией ингибитором биосинтеза андрогенов абиратероном. Это позволяет отодвинуть сроки начала химиотерапии доцетакселом или гормональной терапией 2-й линии КРРПЖ.

Во время проведения лечения исследуемым пациентам проводился мониторинг переносимости применяемой терапии. Из-за выраженной миелоидной токсичности схемы цитотоксической терапии прекращены в 1-й группе 8 пациентам (9,5%), 7 больным во 2-й группе

(11,7%). У 2 больных 1-й группы наблюдали аллергическую реакцию в месте введения препарата. У 1 больного 2-й группы отмечено головокружение после первого введения доцетаксела (далее не повторялось). Редукция доз препарата была проведена в 18 (21,4%) случаях в 1-й группе и в 16 (26,7%) в группе 2 по причине тяжелой нейтропении. Двум пациентам в 1-й группе лечение было прекращено из-за отеков, спровоцированных сердечной недостаточностью.

При применении абиратерона отмечен удовлетворительный профиль переносимости препарата в обеих сравниваемых группах. Лишь в одном случае в группе 3 терапия была прервана из-за 3-кратного повышения уровня трансаминаз. Другими наиболее частыми нежелательными явлениями были гипертензия, отеки, гипокалиемия (табл. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов лечения не было отмечено значимых отличий в группах, получавших доцетаксел или абиратерон в качестве второй линии после терапии аналогом соматостатина пролонгированного действия, с группами больных, получивших цитотоксическую или гормонотерапию в качестве первой линии, как в эффективности, так и переносимости лечения. Данный факт свидетельствует об отсутствии развития резистентности после применения Октреотида-депо к последующим схемам противоопухолевого лечения. Учитывая удовлетворительный профиль переносимости Октреотида-депо, на сегодняшний день можно с уверенностью говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия перед химиотерапевтическим лечением доцетакселом или терапией ингибитором биосинтеза андрогенов абиратероном. Это позволяет отодвинуть сроки начала химиотерапии доцетакселом или гормональной терапией 2-й линии КРРПЖ.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М., 2017.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы. *Онкоурология*, 2011, 1: 51-56.
- Zarif JC. The importance of nonnuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*, 2016, 28: 348-356.
- De Bono JS, Oudard S, Orguradlu M et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 1995-2005.
- Thompson D, Charnley N, Parikh O. Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 2014, 50: 1040-1041.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363: 411-422.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 213-223.
- Al Nakoussi N, Le Moulec S, Albiges L et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur. Urol.*, 2015, 68: 228-235.
- Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2012, 1: 73-6.
- Колесников Г.П., Семков А.С., Быстров А.А., Наумова И.Н. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы – эффективность и переносимость. *Онкоурология*, 2016, 3(12): 96-101.