

Серия АА

0001964

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

# РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/202

от «23» сентября 2009 г.

**«Октреотид-депо в комбинированной терапии больных  
гормонорезистентным раком предстательной железы»**

**Выдано:** ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»  
(Москва, 117997, ул. Профсоюзная д.86).

**Показания к использованию медицинской технологии:**

- латентный или клинически значимый, верифицированный в соответствии с критериями гормонорезистентный рак предстательной железы.

**Противопоказания к использованию медицинской технологии:**

- повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

**Возможные осложнения при использовании медицинской  
технологии и способы их устранения:**

Вздутие живота, жидкий стул, выпадение волос, повышение печеночных ферментов, гипергликемия. Лечение – симптоматическое.

Руководитель

подпись, печать

Н.В. Юргель



**ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»  
Росмедтехнологий**

**МОСКВА, 117997, ул. Профсоюзная д.86,  
Т.333-9180, факс 334-79-24**

**[www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)**

**Октреотид-депо в комбинированной терапии больных  
гормонорезистентным раком предстательной железы**

**( медицинская технология)**

**Москва 2009 г.**

## **Аннотация**

Представлена медицинская технология - оптимизированная схема комбинированного лечения гормонорезистентного рака предстательной железы.

Сущность предлагаемой технологии заключается в применении аналога соматотропного гормона (октреотид-депо) в сочетании с дексаметазоном на фоне хирургической или медикаментозной кастрации (бусерелин-депо). Использование данной технологии в комбинированной терапии больных гормонорезистентным раком предстательной железы позволяет добиться увеличения выживаемости и улучшения качества жизни больных при низком уровне токсичности.

Работа подготовлена для врачей – онкологов, химиотерапевтов, радиологов и урологов;

Для лечебных учреждений: онкологических больниц.

### **Авторы:**

**Каприн А.Д.**- д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии Росмедтехнологий»

**Добровольская Н.Ю.** - д.м.н., руководитель лаборатории комплексных методов лечения злокачественных новообразований.

**Гафанов Р.А.** – к.м.н, м.н.с. отделения онкоурологии.

**Фастовец С.В.** – клинический ординатор отделения онкоурологии.

**Учреждение разработчик: ФГУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Росмедтехнологий.**

## **Разделы описания:**

1. Введение	3
2. Показания к лечению	8
3. Противопоказания к лечению	8
4. Материально-техническое обеспечение	8
5. Описание метода лечения	8
6. Возможные осложнения и способы их устранения	9
7. Эффективность использования метода	9
8. Список литературы	20

## ВВЕДЕНИЕ

Рак простаты представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире и является часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин [1]. Во всем мире за 2005 год отмечалось 679000 новых случаев и 221000 случаев смерти только вследствие рака простаты. Для рака простаты в поздние стадии заболевания характерны выраженные симптомы, при этом большинство больных испытывает сильную и постоянную боль вследствие метастазов в кости. Больные с генерализованным гормонозависимым раком простаты, как правило, получают антиандрогенную терапию (хирургическая кастрация, аналоги ЛГРГ и/или антиандрогены). Тем не менее, эффект гормональных воздействий у таких больных носит временный характер и у большинства из них в среднем после 18 месяцев лечения отмечается прогрессирование заболевания (2).

Неудачи терапии рака предстательной железы (РПЖ) во многом обусловлены развитием резистентности опухоли к осуществляемому медикаментозному воздействию. Этиопатогенез гормонорезистентности РПЖ до сих пор остается недостаточно ясным. Современные концепции развития гормональной резистентности базируются на трёх основных теориях: клонального доминирования, стволовой клетки и адаптивной. Основой первой теории является положение об изначальной гетерогенности клеточной композиции РПЖ, включающей в себя как гормонально зависимые, так и гормонально независимые клоны клеток в различных пропорциях (3). Ещё в 1986 году Labrie et al. показали, что различные клоны клеток опухоли обладают неоднородностью рецепторного аппарата и разной чувствительностью к андрогенам. На фоне гормонального лечения постепенно доминирует рост клона гормонально резистентных клеток. Теория стволовой клетки предусматривает наличие особых стволовых клеток, которые при недостатке андрогенов выживают и приспособляются к новым условиям, становясь андрогенонезависимыми. Адаптивная теория предполагает, что гормонально чувствительные раковые клетки, развиваясь в

неблагоприятных условиях, могут адаптироваться и расти в присутствии минимального количества стимулирующего гормона (5).

Лечение гормонорезистентного рака простаты (ГРРП) является одной из наиболее сложных проблем в онкоурологии. Распространенными методами воздействия на ГРРП являются эстрагенотерапия, приём стероидных антиандрогенов, радиотерапия. Однако данные методы являются малорезультативными и недолгосрочными, а некоторые из них высокотоксичными (6).

Одним из перспективных направлений в лечении гормонорезистентного РПЖ является назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид, ланреотид) и дексаметазоном, на фоне медикаментозной кастрации аналогами ЛГРГ. Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе простаты. Рецепторы соматостатина и его аналогов являются потенциальными мишенями при лечении рака предстательной железы. Аналоги соматостатина, такие как ланреотид и октреотид, ингибируют рост рака простаты в эксперименте, оказывая не прямой антигормональный (за счет обратной связи) и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием SSTR-2-5 типов (I.G. Vainas, 2001)

Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, возможно, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину и не прямом, имеющем значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину. Непрямое действие является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста (TGF). IGF 1 вырабатывается главным образом в печени и стромальных клетках простаты. До 90% IGF 1 в крови связано с протеином, связывающий инсулиноподобный фактор роста 3 типа

(IGFBP-3). Свободный IGF 1, связываясь с соответствующими рецепторами, которые находятся на эпителиальных клетках простаты, стимулирует их рост и развитие. Под действием плазминогенного активатора класса урокиназ, который вырабатывается раковыми клетками простаты, а так же под действием ПСА происходит расщепление IGFBP-3. Это снижает аффинность IGFBP-3 для связывания с IGF 1 и создает благоприятные условия для взаимодействия IGF 1 с соответствующим рецептором, что приводит к дальнейшей прогрессии заболевания (C.S. Mitsiades et al., 2001). Назначение аналогов соматостатина уменьшает синтез IGF 1 главным образом в печени (D. Le Roith et al., 2001). Назначение дексаметазона уменьшает биодоступность IGF 1 в метастатические костные очаги (C. Reyes-Moreno et al., 1995; J. Boulanger et al., 1995).

В настоящее время проведен ряд клинических исследований, показывающие эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина с дексаметазоном, на фоне медикаментозной кастрации аналогами ГнРГ у больных с гормонорезистентным РПЖ.

Koutsilieris M., et al., 2001, в исследовании с участием 11 больных гормонорезистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии трипторелином (3,75 мг), дексаметазоном и ланреотидом (30мг ). У 8 из 11 (72,7%) пациентов было зарегистрировано уменьшение ПСА на 50% и более. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса. Общая выживаемость составила 18 месяцев, общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам.

Koutsilieris M., et al., 2004, в исследовании с участием 38 больных гормонорезистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, дексаметазоном и депо октреотидом (20мг). У 33 из 38 больных (60,5%) отмечен клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более), стабилизация (прекращение роста ПСА) и прогрессия болезни (рост ПСА) отмечены у 9 (21%) и 7 (18,4%) соответственно. У 47,7% пациентов с клиническим ответом не зарегистрировано снижения ПСА до нормального

уровня. Средняя продолжительность времени до достижения ПСА исходного уровня составило 12 месяцев, средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам, общая выживаемость составила 18 месяцев.

Dimopoulos M.A. et al., 2004, в рандомизированном исследовании с участием 40 больных гормонорезистентным раком предстательной железы сравнивали эффективность полихимиотерапии (эстрамустин, этопозид) с комбинированной терапией диферелином (3,75 мг), аналогом соматостатина ланреотидом (30 мг) и дексаметазоном. Снижение ПСА на 50% и более зарегистрировано у 45% и 44% пациентов соответственно ( $p>0,05$ ). Частичный клинический ответ на лечение имел место в 29% и 30% соответственно ( $p>0,05$ ). Не отмечено значимых различий в изменениях соматического статуса и интенсивности болевого синдрома. С достоверно более высокой частотой в группе, получавшей химиотерапию, отмечались проявления гематологической токсичности (80% больных). Нарушение толерантности к глюкозе чаще развивалось среди пациентов, получавших гормонотерапию (22% больных). Общая выживаемость в первой группе составила 18,8 месяца, во второй - 18 месяцев ( $p>0,05$ ). Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 6 и 4 месяца соответственно, а среди пациентов, у которых на фоне лечения отмечено снижение ПСА, - 8 и 7.7 месяца соответственно ( $p>0,05$ ). Авторы полагают, что новый вид комбинированного лечения с включением аналога ГнРГ, аналога соматостатина и дексаметазона имеет эффективность, аналогичную таковой при стандартной химиотерапии, но значительно лучше переноситься.

F. Di Siverio., et al., 2003, в исследовании с участием 10 больных гормонорезистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, этинилестрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 из 10 больных (90%) отмечен объективный клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение ПСА до



нормального уровня. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса.

C.S. Mitsiades et al., 2006, в рандомизированном исследовании с участием 38 больных гормонорезистентным метастатическим раком предстательной железы сравнивали эффективность зометы (группа I) с сочетанным применением депо октреотида (20 мг), дексаметазона и зометы (группа II). Все пациенты получали аналоги ГнРГ. Клинический ответ на лечение (снижение ПСА на 50% и более) имел место у 13 из 20 больных (65%) группы I. В группе II снижение ПСА не отмечено. Комбинированная терапия оказалась более эффективной.

Резюмируя, можно отметить, что при гормонорезистентном раке простаты стандартная андрогенная абляция вместе с аналогами соматостатина и дексаметазоном имеет приемлемый профиль переносимости и позволяет достичь объективный и паллиативный эффекты более чем в 50 % случаев. Таким образом, применение аналогов соматостатина, его пролонгированных форм целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения онкологических больных. В заключение необходимо отметить, что выход на рынок отечественного аналога соматостатина пролонгированного действия октреотида-депо производства компании ЗАО «Фарм-Синтез», значительно более доступного с точки зрения ценового фактора, существенно расширяет возможности применения аналогов соматостатина в практической медицине.

#### **ПОКАЗАНИЯ** к применению данного вида лечения

- латентный или клинически значимый, верифицированный в соответствии с критериями (7) гормонорезистентный рак предстательной железы;

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** данного метода лечения

- повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата

**С осторожностью:** холелитиаз, сахарный диабет.

## **МАТЕРИАЛЬНО - ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА**

Бусерелин-депо (регистр удостовер. Р № 002373/01-2003 от 10.04.2008)

Октреотид-депо (регистр удостовер. № ЛС-001945 от 25.08.2006)

Дексаметазон (регистр удостовер. П № 12237/01 от 04.08.2006).

## **ОПИСАНИЕ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

Эффективность комбинированного лечения по схеме октреотид-депо + дексаметазон необходимо оценивать после каждого курса лечения (1 курс – это однократное введение депо формы 1 раз в 28 дней). Если на фоне лечения отмечен положительный эффект, то проведение комбинированного лечения может быть продолжено до момента наступления прогрессирования. К положительному эффекту мы относим снижение уровня ПСА сыворотки крови или стабилизация его уровня, положительная динамика показателей общего и биохимического анализов крови, снижение уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Если хотя бы два из четырёх перечисленных критерия были с положительным эффектом, мы продолжали лечение по данной методики. Помимо ежемесячной оценки эффекта лечения, после каждых 4 курсов лечения мы проводили радиологическое обследование, которое включало в себя остеосцинтиграфию с <sup>99</sup>Tc и компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза. При появлении новых измеряемых или не измеряемых очагов по данным радиологического обследования мы прекращали дальнейшее лечение октреотидом-депо.

1. Октреотид-депо следует вводить только глубоко в/м, в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией. В день инъекции флакон с препаратом и ампулу с растворителем можно держать при комнатной температуре. Назначается октреотид-депо по 20 мг 1 раз в 28 дней в/м. Возможно назначение октреотида-депо по 30 мг или по 40 мг

- 1 раз в 28 дней в/м в случаях если после 3 месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта.
2. С целью создания кастрационного уровня тестостерона сыворотки крови у больных, которым ранее не была выполнена двусторонняя орхидэктомия, показано назначение депо-формы аналога ЛГРГ. Мы отдаём предпочтение Бусерелину депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м.
3. Для предотвращения нежелательных побочных явлений и осложнений, а так же с целью поддерживающей терапии больным необходимо назначить таблетированную форму дексаметазона по следующей схеме: 4 мг в сутки в течение 1 мес., затем 2 мг в сутки в течение 2 нед., затем 1 мг в сутки до конца лечения.

### **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

За всё время проведения исследования были отмечены только нежелательные явления лёгкой степени в единичных случаях, такие как:

- 1) вздутие живота,
- 2) жидкий стул,
- 3) выпадение волос,
- 4) повышение печёночных ферментов,
- 5) гипергликемия,

Все вышеперечисленные осложнения с лёгкостью купируются назначением консервативной терапии.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

Всего в исследование было включено 27 больных, в возрасте от 56 до 79 лет. У всех пациентов на момент начала лечения была зарегистрирована гормонорезистентная форма рака простаты, согласно критериям гормонорезистентности (7). Всем нашим пациентам ранее проводилась гормонотерапия в различных вариантах, но в основном она соответствовала последовательности, которая представлена на схеме 1.

## Схема 1



На момент начала лечения 16-ти (59%) пациентам ранее была выполнена хирургическая кастрация, а у 11 (41%) проводилась химическая кастрации бусерелином-депо. Уровень сывороточного тестостерона на всём протяжении исследования был на кастрационном уровне и колебался от 0,08

до 0,46 нг/мл. Все пациенты на момент начала лечения имели распространенную форму заболевания (стадия IV). Она характеризуется опухолью предстательной железы любых размеров при наличии метастазов в кости скелета и другие органы.

Исходные данные исследуемых 27 больных представлены в таблице №1.

**Таблица 1**

**Исходные данные пациентов**

<b>Возраст (лет)</b>	<b>66,8 (56-79)</b>
<b>Вес пациента (кг)</b>	<b>82,0 (65-112)</b>
<b>Функциональный статус по шкале ECOG, n (%)</b>	
<b>0</b>	<b>6 (22%)</b>
<b>1</b>	<b>19 (78%)</b>
<b>Гемоглобин (г/л)</b>	<b>112 (84-146)</b>
<b>Щелочная фосфатаза (Ед/л)</b>	<b>256 (49-1270)</b>

Средний уровень сывороточного тестостерона составлял 1,3 нг/мл (от 0,01 до 2,4 нмоль/л). Длительность предшествующей гормональной терапии в среднем равнялась 42,2 месяцам (от 12 до 81 месяца). Уровень ПСА до начала лечения превышал норму, минимальное его значение – 15,2 нг/мл, максимальное – 378,7 нг/мл, при этом средний уровень ПСА составил 171,9 нг/мл. Все больные имели диссеминированную стадию заболевания, метастатическое поражение костей отмечалось у 26 (97,4%) пациента, лимфатических узлов у 1 (2,6%) пациента.

В таблице №2 указаны исходные характеристики заболевания у больных включенных в исследование:

**Исходные данные заболевания**

**Таблица 2**

<b>Аденокарцинома (100%)</b>	
<b>G2</b>	<b>9 (33%)</b>
<b>G3</b>	<b>16 (59%)</b>
<b>G4</b>	<b>2 (8%)</b>
<b>Оценка по шкале Глисона</b>	
<b>По шкале Глисона <math>\leq 7</math></b>	<b>20 (74%)</b>
<b>По шкале Глисона 8-10</b>	<b>7 (26%)</b>
<b>Исходный уровень ПСА (нг/мл)</b>	<b>171,9 (15,2-378,7)</b>
<b>Характеристика метастазов</b>	

<b>Только костные метастазы, n (%)</b>	<b>26 (97,4%)</b>
<b>Наличие измеряемых очагов, n (%)</b>	<b>1 (2,6%)</b>

Помимо гормонального лечения в различных режимах, которое ранее получали все без исключения пациенты, им так же проводились другие методы специального лечения.

В таблице №3 перечислены методы специального лечения и количество больных, которые их получали.

### **Предшествующее специальное не гормональное лечение**

*Таблица 3*

<b>Вид лечения</b>	<b>Число больных</b>
<b>Радикальная дистанционная лучевая терапия</b>	<b>6 (22%)</b>
<b>Радикальная простатэктомия</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>Паллиативная дистанционная лучевая терапия</b>	<b>10 (37%)</b>
<b>Химиотерапия таксановыми препаратами</b>	<b>6 (22%)</b>
<b>Лечения бисфосфонатами</b>	<b>8 (41%)</b>
<b>Системная лучевая терапия</b>	<b>1 (4%)</b>

Причем 5 пациентов получили 3 метода специального лечения, 3 больных по 2 метода, 12 пациентов 1 метод специального лечения, и только 7 пациентов до лечения октреотидом-депо не получали специального лечения. То есть, помимо гормонального лечения, которое получали ранее все пациенты, 20 (74%) больных получали другие дополнительные методы лечения, до начала предложенным методом.

Общее состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского, а оценка боли по модифицированной 5-тибальной шкале по Coleman et.al.

Эффективность лекарственного лечения оценивалась после каждого курса комбинированной терапии с октреотидом-депо, который включал в себя тщательный гематологический контроль, определение уровня сывороточного ПСА, оценка качество жизни и уровня болевого синдрома. Если на фоне лечения отмечался положительный эффект, то проведение

комбинированного лечения было продолжено до момента наступления прогрессирования. К положительному эффекту мы относим снижение уровня ПСА сыворотки крови или стабилизация его уровня, положительная динамика показателей общего и биохимического анализов крови, снижение уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Если хотя бы два из четырёх перечисленных критериев были с положительным эффектом мы продолжали лечение по данной методике. Помимо ежемесячной оценки эффекта лечения, после каждого 4 курсов лечения мы проводили радиологическое обследование, которое включало в себя остеосцинтиграфию с <sup>99</sup>Tc и компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза. При появлении новых измеряемых или не измеряемых очагов по данным радиологического обследования мы прекращали дальнейшее лечение октреотидом-депо.

В таблице № 4 представлены данные о количестве проведённых курсов, и количестве положительных ответов на комбинированное лечение по схеме октреотид-депо+дексаметазон.

#### **Эффективность лечения в зависимости от количества проведённых курсов**

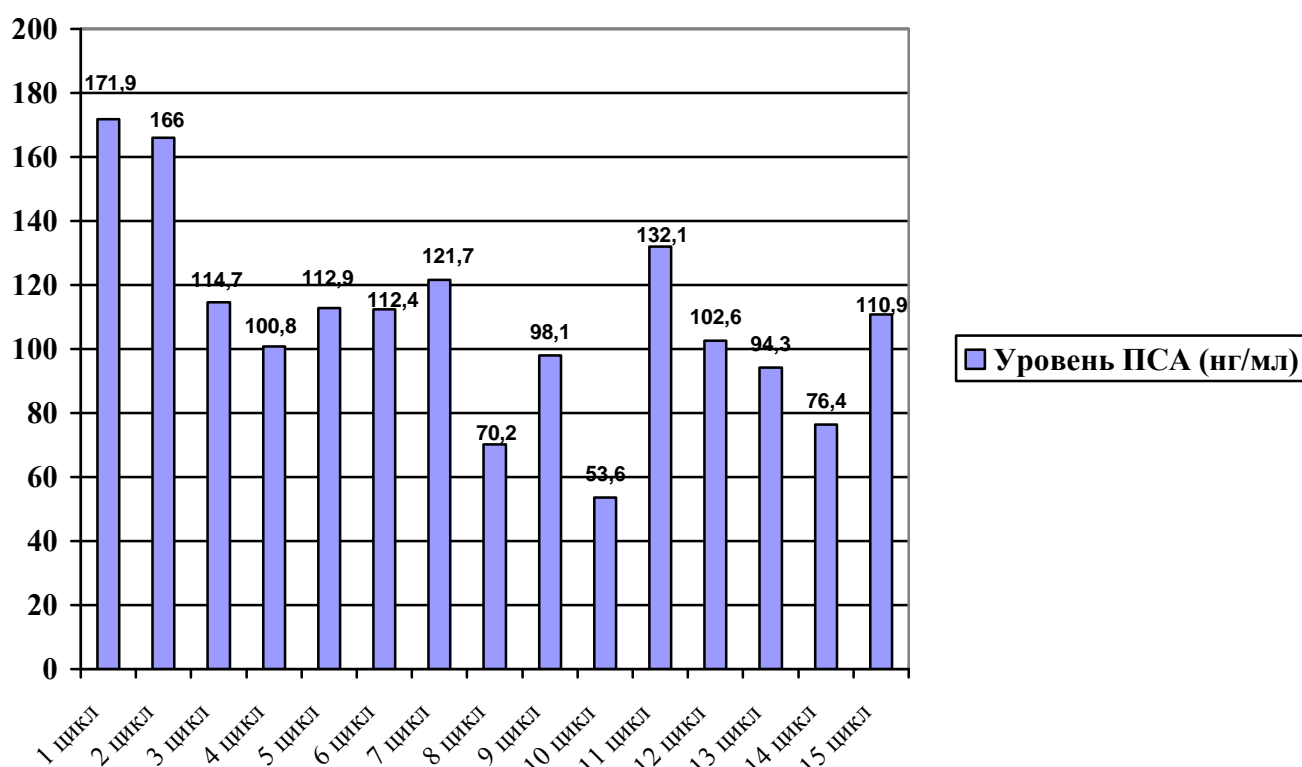
*Таблица 4*

Количество циклов	Количество больных	Регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
1	2	1	-	1
2	2	1	-	1
3	6	3	2	1
4	3	2	-	1
5	3	1	2	-
6	4	3	1	-
7	2	1	1	-
8	1	1	-	-
9	1	1	-	-
11	1	1	-	-
14	1	1	-	-
15	1	1	-	-
<b>Всего</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>17 (63%)</b>	<b>6(22%)</b>	<b>4 (15%)</b>

Из таблицы №4 видно, что у 17 (63 %) больных отмечена положительная динамика на фоне комбинированного лечения, у 6 (22%) отмечена стабилизация опухолевого процесса, и только у 4 (15%) пациентов отмечен отрицательный ответ на лечение. Резюмируя, можно сказать, что более 85 % больных положительно ответили на комбинированное лечение по схеме октреотид-депо+дексаметазон (  $p < 0,005$  )

**Динамика уровня сывороточного ПСА на фоне комбинированного лечения по схеме октреотид-депо+дексаметазон**

*Диаграмма 1*



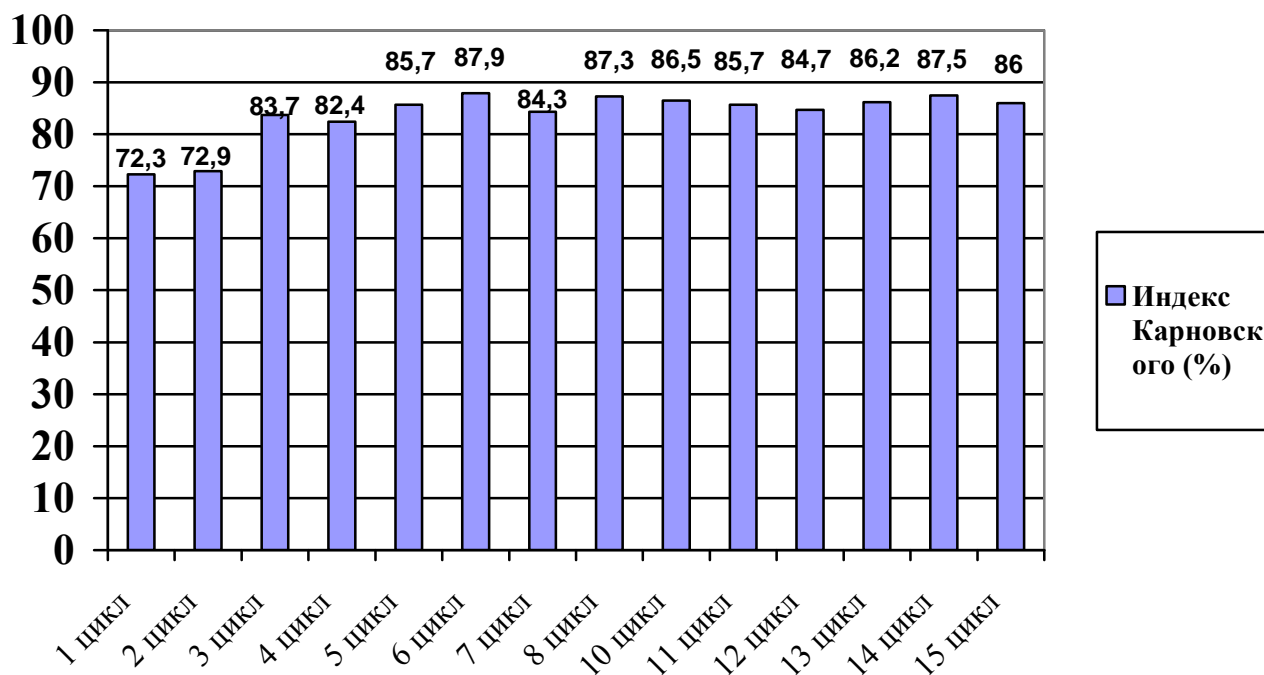
Данная диаграмма показывает уровень ПСА на фоне комбинированного лечения. Несмотря на разнонаправленное колебание этого показателя, можно сказать, что в основном отмечена положительная динамика.

Индекс Карновского на фоне комбинированного лечения октреотидом показывает, что большинство больных отмечают постепенное достоверное улучшение общего состояния, что показано на диаграмме 2.

**Динамика индекса Карновского на фоне комбинированного лечения**



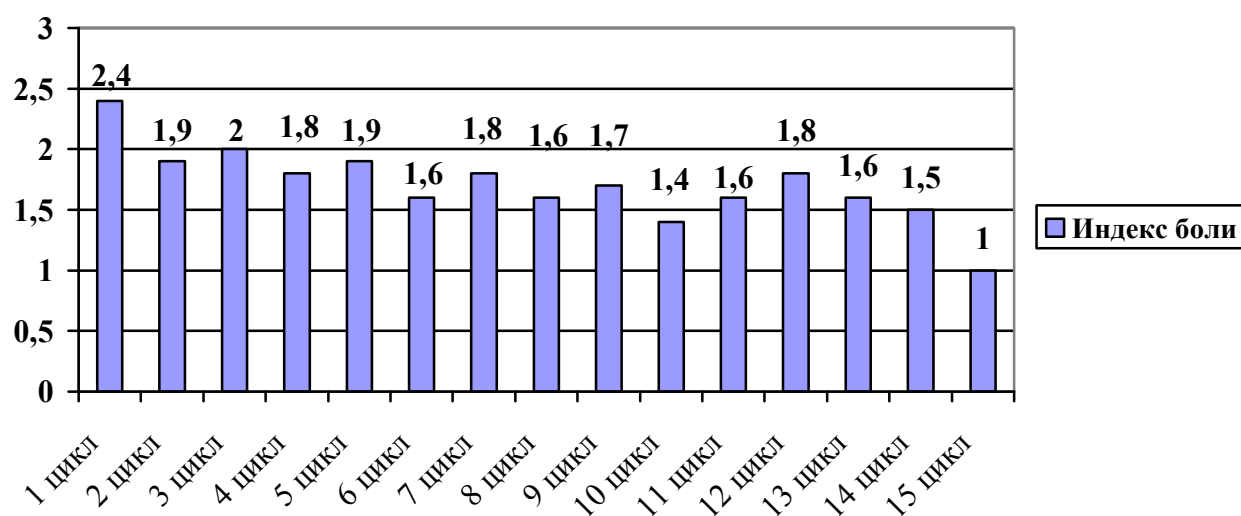
Диаграмма 2



При анализе болевого синдрома, отмечена частичная, а у некоторых больных полная регрессия болевого синдрома. В общем можно отметить, что уровень индекса боли Колемана за время исследования снизился в 2,4 раза, что является безусловно хорошим результатом у этой категории больных ( $p > 0,005$ )

**Динамика изменения боли после проведенного лечения**

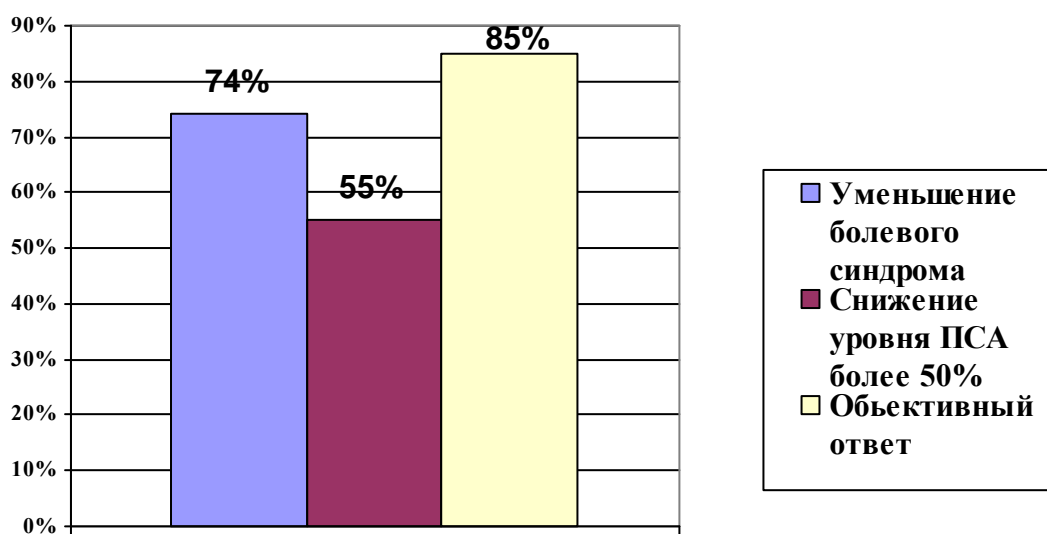
Диаграмма 3



На диаграмме 4 показаны основные результаты комбинированного лечения по схеме октреотид-депо+дексаметазон, из которой следует, что 20 (74%) пациентов отметили уменьшение или отсутствие болевого синдрома, у 15 (55%) пациентов отмечено снижение уровня ПСА на 50 и более процентов от исходного уровня, а 23 (85 %) пациента отметили объективный положительный эффект на фоне лечения.

### Основные данные комбинированного лечения

*Диаграмма 4*



Учитывая данные, приведенные в таблицах и диаграммах можно сказать что 23 (85%) больных из 27 ответили на проводимое комбинированное лечение октреотидом-депо, из них регрессия заболевания отмечена у 17 (63%) больных, стабилизация у 6 (22%), а прогрессирование у 4 (15%) пациентов. Можно отметить, что пациенты, которые отвечали на лечение после первых циклов терапии, продолжали положительно отвечать на проводимое лечение в последующем, а те пациенты, у которых развивалась резистентность к дозе октреотид-депо 20 мг, отвечали положительно на увеличение дозы до 40 мг. На сегодняшний день после завершения комбинированного лечения октреотидом-депо в рамках данного исследования можно отметить, что общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7,5 месяцев, что является приемлимым показателем у такой тяжёлой категории больных. Данный показатель сопоставим с наиболее

современными схемами химиотерапии, а по некоторым показателям, в частности уровню токсичности, явно превосходит их. За всё время проведения исследования были отмечены только нежелательные явления лёгкой степени в единичных случаях, такие как вздутие живота, жидкий стул, выпадение волос, повышение печёночных ферментов, гипергликемия, которые с лёгкостью купировались назначением лекарственных средств. Хотелось бы отметить, что некоторые пациенты после первых циклов введения препарата отвечали объективно, у них уменьшались костные боли, улучшалось качество жизни, но при этом продолжался рост ПСА. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что снижение уровня ПСА является прогностическим фактором, но не может служить достаточным основанием для отказа от намеченного лечения. Преждевременное прекращение терапии в связи с повышением уровня ПСА, может означать для многих больных нереализованную возможность, которая открывается благодаря лечению октреотидом-депо, а именно: нереализованную возможность продлить жизнь больного.

### **Заключение**

1. Октреотид–депо – высокоэффективный отечественный длительно действующий аналог соматостатина, способный оказывать лечебный эффект у 85% больных с гормонорезистентным раком предстательной железы;
2. Представленная схема лечения вызывает ремиссию заболевания более, чем у 63 % больных;
3. Октреотид-депо является безопасным препаратом, у всех больных, которым проводилась комбинированная терапия каких либо серьёзных побочных эффектов и нежелательных явлений не отмечено;
4. Исследуемая схема лечения может быть использована у больных с гормоно- и химиорезистентными формами рака простаты;
5. Октреотид-депо по эффективности не уступает зарубежным аналогам.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rosental MA. Advances in the management of prostate cancer. *Ausrtal. And N.Z.J Med* 2007;30(5):593-599.
- 2 Scher H, Steinneck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995;46:142-8.
- 3 Vogelzang NJ, Crawford ED, Zietman A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 1998;82:2093-101.
- 4 Babley GJ, Carducci M, Dahur W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgenindependent prostate cancer: recommendations from the prostate-specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-7.
- 5 Isaacs JT. The biology of hormone-refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999;26:263-73.
- 6 Oh WK, Kanthoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prosects. *J Urol* 1998;160:1220-9.
- 7 Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Давыдов М.И. и др. Клиническая онкоурология. Москва: Вердана; 2003.
- 8 Saltz L., Trochanowski B., Buckley M. et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors // *Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 244–248.
- 9 Bajetta E., Carnagi C., Ferrari L. et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // *Digest*. 1996. Vol. 57 (Suppl. 1). P. 72–77.
- 10 Jia W.D., Xu G.L., Sun H.C., et al. Effect of octreotide on angiogenesis induced by hepatocellular carcinoma in vivo // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003 Aug; 2(3):404–9.
- 11 Peter J. Gilbar, B. Pharm. The role of octreotide in symptom management in oncology and palliative care // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2000, Vol. 6, № 3, 81–91.

12 Mystakidou K., Tsilika E., Kalaidopoulou O., et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial // *Anticancer Res.* 2002 Mar-Apr; 22(2B): 1187–92.

13 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 Jul 1;10(13):4398–405.

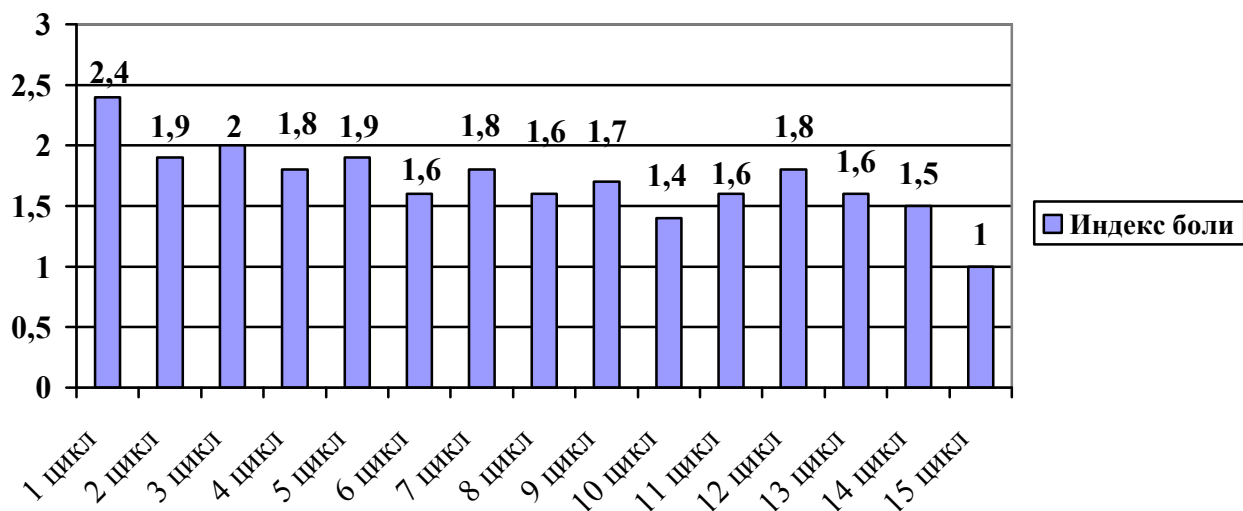
14 Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D., et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // *Anticancer Res.* 2006 Sep-Oct; 26(5B):3693–700.

15 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 Jan;63(1):120–5.

16 Di Silverio F., Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer // *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1812–6.

## Динамика изменения боли после проведенного лечения

Диаграмма 3



На диаграмме 4 показаны основные результаты комбинированного лечения по схеме октреотид-депо+дексаметазон, из которой следует, что 20 (74%) пациентов отметили уменьшение или отсутствие болевого синдрома, у 15 (55%) пациентов отмечено снижение уровня ПСА на 50 и более процентов от исходного уровня, а 23 (85 %) пациента отметили объективный положительный эффект на фоне лечения.

### Основные данные комбинированного лечения

Диаграмма 4

