

Медикаментозная профилактика рака предстательной железы. Исследование PCPT. Анализ отдаленных результатов

Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер

Кафедра урологии МГМСУ

Проблема профилактики рака предстательной железы (РПЖ) активно обсуждается уже многие годы. Для этой цели использовались самые разные препараты: антиоксиданты, средства с антипролиферативной и противовоспалительной активностью, активаторы апоптоза и, конечно, ингибиторы 5- α -редуктазы [1]. Не секрет, что рост и развитие предстательной железы непосредственно зависят от уровня в ткани предстательной железы половых гормонов. Так, при исследовании больных псевдогермафродитизмом с врожденным недостатком 5- α -редуктазы и, как следствие, снижением количества дигидротестостерона (ДГТ) в клетках простаты было отмечено выраженное недоразвитие предстательной железы [2]. Впервые о гормональной регуляции роста предстательной железы заговорили в конце XIX в., когда метод хирургической кастрации был впервые использован для лечения аденомы предстательной железы [3]. Успешные попытки лечения метастатического РПЖ путем билатеральной орхиэктомии были предприняты в 40-х годах XX в. С. Huggins [4]. Благодаря успехам современной фармакологии снижения уровня ДГТ — активной гормональной формы тестостерона — удается добиться без операции путем назначения финастеридов. Последний относится к 4-азастероидам и представляет собой мощный конкурентный ингибитор 5- α -редуктазы преимущественно 2-го типа. Среди достоинств финастеридов — отсутствие связывания его с андрогеновыми рецепторами и, как следствие, отсутствие характерных для гормональных препаратов осложнений.

Эффективность **финастеридов** (Проскар «Мерк энд Ко., Инк.») у больных аденомой предстательной железы убедительно доказана в ходе многочисленных широкомасштабных исследований, в которых получены новые данные о механизмах действия препарата, его влиянии на ткань предстательной железы, клинической эффективности, безопасности и перспективах использования [5]. В начале 90-х годов прошлого века в различных публикациях стала обсуждаться возможность профилактического назначения финастеридов с целью предотвращения развития РПЖ [6].

Изучению эффективности длительной терапии финастеридом для профилактики развития РПЖ было посвящено исследование PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), проходившее под эгидой Американского национального института рака [7]. В него были включены 18 882 мужчины старше 50 лет с отсутствием

изменений предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании, уровнем ПСА < 3 нг/мл и показателем IPSS < 20 баллов. Всем пациентам на начальном этапе исследования была выполнена биопсия предстательной железы, по результатам которой исключили РПЖ и дисплазию высокой степени (простатическая интраэпителиальная неоплазия). В течение 3 мес все участники исследования получали плацебо, после чего были рандомизированы на 2 примерно равные группы, одна из которых ($n=9423$) получала финастерид 5 мг/сут, а другая ($n=9459$) — плацебо. Контрольные биопсии выполняли в ходе программы «по показаниям» (при повышении ПСА > 4 нг/мл) и всем пациентам после ее завершения. Исследование началось в 1993 г., продолжалось 7 лет и к февралю 2003 г. 81% больных завершили участие в проекте.

Первые результаты, полученные в ходе PCPT, были опубликованы в New England Journal of Medicine в июле 2003 г. [7]. Анализу подверглись данные о лечении 9060 пациентов, 4368 из которых в течение 7 лет получали терапию финастеридом, а 4692 — плацебо. РПЖ был диагностирован у 18,4% (803) пациентов, принимавших финастерид, и у 24,4% (1147) — плацебо (рис. 1), т. е. относительный риск развития заболевания снизился на 24,8% ($p<0,001$). Распределение частоты выявления РПЖ по годам приведено в табл. 1 [7].

В большинстве случаев рак оказался клинически локализованным: 97,7% в группе применения финастеридов и 98,4% в группе плацебо. Все случаи были классифицированы как T1 и T2. Этот факт еще раз доказывает, что вероятность ранней диагностики РПЖ значительно возрастает при включении больного в программу скринингового обследования.

Лечение финастеридом хорошо переносилось больными на протяжении всего исследования. В группе активной терапии наблюдалось незначительное количество нежелательных явлений со стороны половой и эндокринной систем, однако при этом отмечалась более низкая частота серьезных нежелательных явлений со стороны мочеполовой системы (табл. 2) [7].

Существенные положительные изменения отмечены при анализе объема предстательной железы. Так, относительная разница этого показателя в группе терапии финастеридом и в группе плацебо составила 24% (средний объем предстательной железы в группах к окончанию исследования составил 25,5 и 33,6 см³ соответственно) [7].

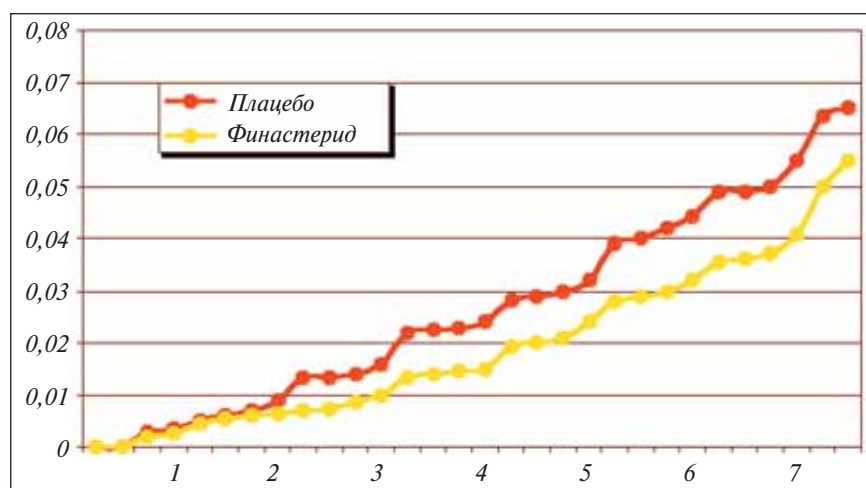


Рис. 1. Заболеваемость РПЖ в исследовании PCPT в группах терапии финастеридом и плацебо [7]

Таблица 1. Кумулятивная частота РПЖ в ходе исследования PCPT [7]

Группа	Показатель	Г о д ы н а б л ю д е н и я						
		1	2	3	4	5	6	7
Плацебо	Количество биопсий, %	3,0	2,8	2,2	2,9	2,8	2,6	7,1
	Диагноз «рак»:							
	всего	48	71	60	80	92	96	124
Финастерид	Количество биопсий, %	3,3	2,0	2,1	2,5	2,1	2,2	7,0
	Диагноз «рак»:							
	всего	42	45	39	68	78	51	122
	рак — 7–10 G	5	6	15	35	24	24	38
	рак — 7–10 G	11	11	17	31	28	26	64

Таблица 2. Частота побочных эффектов в исследовании PCPT

Показатель	Финастерид (n=9423)	Плацебо (n=9457)
Влияние на половую или эндокринную систему		
снижение объема эякулята	5690 (60,4)	4473 (47,3)
эректильная дисфункция	6349 (67,4)	5816 (61,5)
потеря либидо	6163 (65,4)	5635 (59,6)
гинекомастия	426 (4,5)	261 (2,8)
рак молочной железы	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Влияние на мочеполовую систему		
ДГПЖ	488 (5,2)	823 (8,7)
дизурия	1214 (12,9)	1474 (15,6)
недержание мочи	183 (1,9)	208 (2,2)
задержка мочи	398 (4,2)	597 (6,3)
ТУР предстательной железы	96 (1,0)	180 (1,9)
простатит	418 (4,4)	576 (6,1)
инфекция мочевых путей	90 (1,0)	126 (1,3)

Примечание. ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
В скобках — процент больных.

В исследовании PCPT была подтверждена впервые постулированная в 1992 г. G.J. Gormley и соавт. точка зрения, согласно которой после года непрерывной терапии финастеридом уровень ПСА уменьшается на 50% [8]. В

соответствии с этой точкой зрения для обеспечения адекватного уровня диагностики РПЖ у данной категории больных при анализе ПСА необходимо использовать повышающий коэффициент. Благодаря тому, что сегодня PCPT является наиболее длительным исследованием применения финастерида, были получены уникальные данные о необходимости постепенного увеличения повышающего коэффициента в зависимости от продолжительности лечения. В 2005 г., анализируя результаты PCPT, R.D. Etzioni пришел к выводу, что с 4-го года применения финастерида привычный коэффициент «х2» должен быть увеличен до х2,3, а с 7-го года — до х2,5! Эти данные позволяют внести коррективы в интерпретацию показателя ПСА у больных, длительно получающих терапию финастеридом [9]. Интересно, что темп прироста ПСА остается стабильным и не зависит от сопутствующей медикаментозной терапии [9].

В ходе обработки результатов PCPT были получены интересные данные о высокой ценности эректильной дисфункции для прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих терапию финастеридом. Прогностическая значимость этого критерия оказалась не меньшей, чем традиционно используемых критериев (неблагоприятный семейный анамнез, курение, гиперлипидемия и т.д.) [10].

Любопытные данные о риске развития РПЖ и его связи с уровнем ПСА были получены в группе больных, получавших плацебо. В общей сложности в конце исследования биопсия выполнена 2950 пациентам этой группы, у которых за время наблюдения не отмечено повышения ПСА > 4 нг/мл и отсутствовали изменения при пальцевом ректальном исследовании. В зависимости от уровня ПСА (от 0 до 4 нг/мл) выявляемость РПЖ колебалась в пределе

лах 6,6–26,9%. При этом низкодифференцированный рак имелся в 14,9% случаев (25% случаев рака в группе с ПСА 3,1–4,0 нг/мл). Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что значение ПСА,

которое абсолютно гарантировало бы своего обладателя от РПЖ, попросту не существует. **Извечный вопрос о предельно допустимой границе ПСА, возможно, стоит перефразировать: сколько больных РПЖ я готов «упустить», определяя ту или иную условную границу нормы ПСА? [11].**

Результаты исследования РСРТ позволили сделать следующие выводы (2003) [7]:

— финастерид предотвращает или замедляет развитие РПЖ за счет уменьшения уровня ДГТ в ткани предстательной железы;

— зарегистрировано достоверное уменьшение (примерно на 25%) частоты возникновения РПЖ в группе лечения финастеридом по сравнению с группой плацебо;

— снижение риска развития РПЖ продемонстрировано:

- результатами биопсии в конце исследования;
- результатами биопсии «по показаниям»;
- во всех группах пациентов независимо от возраста, расы, уровня ПСА, семейного анамнеза РПЖ;

— финастерид снижает выраженность симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и частоту осложнений аденомы предстательной железы, в первую очередь ОЗМ;

— объем предстательной железы в группе пациентов, получавших финастерид, через 7 лет терапии оказался на 24% меньше такового в группе плацебо;

— через год терапии финастеридом уровень ПСА снижается на 50%;

— лечение может сопровождаться эпизодами сексуальной дисфункции;

— в группе терапии финастеридом по сравнению с группой плацебо достоверно чаще обнаруживались опухоли высокой степени злокачественности (по шкале Глисона 7–10 баллов).

Несмотря на снижение риска РПЖ в целом, в группе лечения финастеридом неожиданно была обнаружена более высокая частота развития РПЖ (6,4% [280/4368] по сравнению с группой плацебо (5,1% [237/4692], $p < 0,005$; рис. 2) с высокими (7–10 баллов) показателями по шкале Глисона [7].

Выявление большого числа опухолей с высокими показателями злокачественности вызвало оживленную дискуссию о перспективах использования ингибиторов 5- α -редуктазы для химиопрофилактики РПЖ. Природа увеличения частоты опухолей с высокими показателями по шкале Глисона в группе лечения финастеридом до сих пор неясна. Что это — следствие терапии или артефакт условий исследования? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет.

В 2005 г. B.S. Carver опубликовал данные исследования, в котором проанализировал прогноз 5-летней выживаемости больных после радикальной простатэктомии в зависимости от приема финастерида. Анализ носил ретроспективный характер и включал пациентов, у которых терапия финастеридом проводилась в течение 10–30 мес до установления диагноза РПЖ. Сделано заключение, что гистологические изменения ткани предстательной железы на фоне терапии финастеридом не влияют на прогноз заболевания (т. е. не являются проявлением большей или меньшей злокачественности опухолевого процесса?) [12]. F. Civantos и соавт. [13] и D.G. Bostwick [14] пошли еще дальше и утверждают, что шкала Глисона не должна использоваться для оценки степени дифференцировки опухоли у больных, получавших терапию препаратами с антиандрогенным эффектом, к которым может быть причислен и финастерид. По их мнению, для оценки злокачественности РПЖ у этих больных нужно использовать молекулярные маркеры.

В противовес приведенному выше мнению, X.J. Yang и соавт. не обнаружили изменений в гистологическом строении опухолей предстательной железы на фоне терапии финастеридом [15]. С ними полностью согласны M.A. Rubin и соавт. [16] и B.S. Carver и соавт. [12].

Вопрос влияния терапии финастеридом на гистологическую картину РПЖ и ткань предстательной железы вообще, кроме РСРТ, изучался еще в 3 исследованиях — PLESS [15], о котором упоминалось выше, MTOPS [17] и исследовании IIIa фазы дутастерида [18]. В исследовании PLESS общее число случаев РПЖ в группе терапии финастеридом и плацебо оказалось равным [15]. Не обнаружено отличий и в степени злокачественности выявленных опухолей по шкале Глисона. При анализе результатов биопсий предстательной железы у пациентов с изначально высоким уровнем ПСА (> 4 нг/мл) выявлено преобладание опухолей с высокой степенью зло-

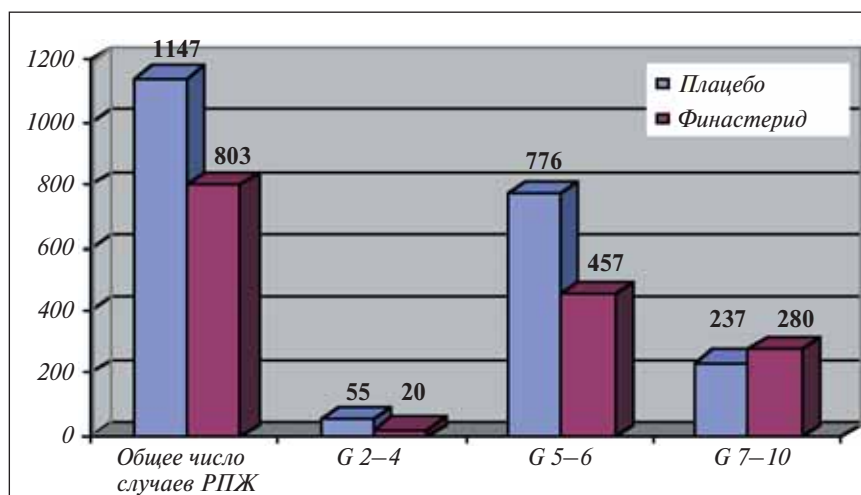


Рис. 2. Общее число случаев РПЖ в исследовании РСРТ и распределение РПЖ в зависимости от балла по шкале Глисона (G) в группах терапии финастеридом и плацебо [7]

качественности (G 7–10) в группе терапии финастеридом (44%) против 31% в группе плацебо [15]. Вместе с тем процент пациентов с объемом опухоли > 10% предстательной железы также был выше в группе плацебо (83%), чем в группе терапии финастеридом (69%) [15].

В исследовании MTOPS количество случаев РПЖ в группах терапии α -адреноблокаторами и комбинированной терапии оказалось равным, но было в 0,63 раза меньшим в группе терапии финастеридом. Показатель Глисона 7–10 баллов зарегистрирован у 26,5; 23,6 и 12,5% пациентов в группах терапии финастеридом, комбинированной терапии и плацебо соответственно [17]. Таким образом, результаты MTOPS в основном согласуются с полученными в ходе РСРТ данными о способности финастерида предотвращать развитие РПЖ и повышать вероятность обнаружения опухолей с высокими показателями злокачественности. В III фазе исследования эффективности и безопасности дутастерида подобной закономерности по шкале Глисона не обнаружено [18].

Список публикаций, подтверждающих и опровергающих полученные в исследовании РСРТ данные, можно было бы продолжить, но, на наш взгляд, гораздо более интересен анализ столь неоднозначных результа-

тов. Все объяснения причин увеличения числа случаев низкодифференцированного рака сводятся к двум гипотезам. Согласно первой, ингибиторы 5- α -редуктазы вызывают снижение внутриклеточного уровня ДГТ в ткани предстательной железы и «селекцию» низкодифференцированных новообразований за счет подавления более дифференцированных. Активными сторонниками этой теории являются S. Ishikawa и G. Schatzl [19, 20]. Если рассматривать с их позиций, то РПЖ высоких степеней по Глисону более резистентен к андрогенной блокаде и потому не подвержен действию финастерида.

В то же время сторонники применения финастерида считают, что при оценке результатов исследования РСРТ допущены методологические неточности. Их аргументы сводятся к следующему. Во-первых, в «небольшой» железе, уменьшившейся на фоне применения финастерида, при мультифокальной биопсии опухоль выявить легче. Уменьшение размера означает, что биопсии подвергается относительно большая часть предстательной железы и, следовательно, в группе лечения финастеридом вероятность обнаружения опухолей, соответствующих 7–10 баллам по шкале Глисона, увеличивается [15, 21, 27]. Во-вторых, изменения в клетках предстательной железы, вызванные финастеридом, при гистологическом исследовании могут лишь «напоминать» низкодифференцированный рак, таковыми по сути не являясь, т. е. гистологическая картина и градация G, наблюдаемые после применения гормонально-активных препаратов типа финастерида, не отражают истинной агрессивности опухоли, о чем пойдет речь ниже [14]. Возможность артефакта в интерпретации РСРТ также нельзя полностью исключить. В пользу этого свидетельствует отсутствие нарастания числа злокачественных опухолей в группе лечения финастеридом при длительном наблюдении. Об этом пишут M. Marberger и соавт. [22]. В 2003 г. C.G. Roehrborn провел собственный анализ результатов РСРТ. В качестве иллюстрации он приводит 2 графика (рис. 3), которые демонстрируют соотношение числа случаев высоко- и низкодифференцированного РПЖ в 2 группах. Гипотетический график строился на основании предположения о способности финастерида потенцировать рост опухоли с баллом Глисона 7–10 (или угнетать опухоли с баллом 4–6?), а второй график – фактическое положение вещей [23]. Понятно, что гипотеза о способности финастерида вызывать рост низкодифференцированных опухолей в предстательной железе не выдерживает критики.

Очевидно, увеличение количества опухолей с высокими показателями злокачественности – единственное слабое положение РСРТ, и отношение к трактовке этого феномена является основанием для формулировки двух полярно противоположных оценок результатов исследования. Проблема интерпретации морфологических результатов при исследовании ткани предстательной железы после андрогендепривационной терапии не нова. После проведения целенаправленных иссле-

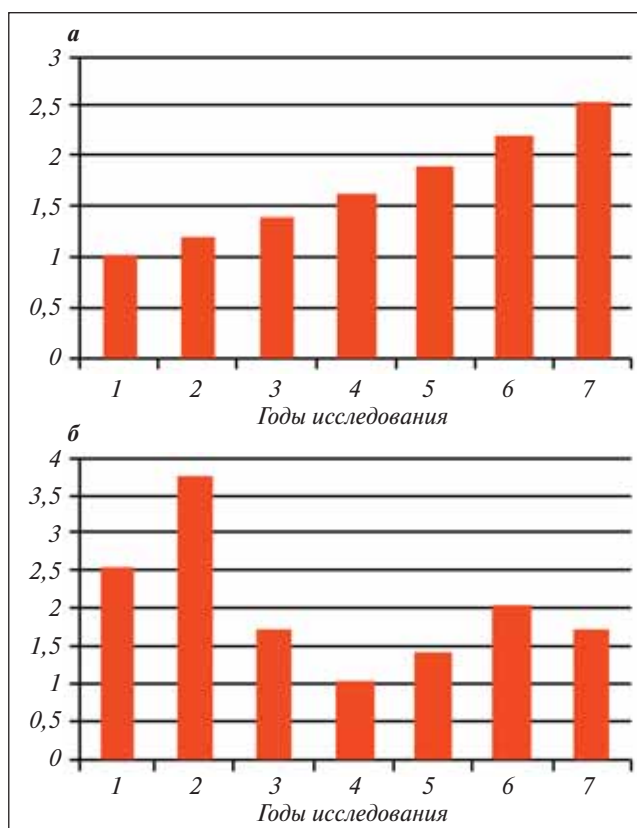


Рис. 3. Ожидаемое (а) и фактическое (б) соотношение числа случаев низкодифференцированного РПЖ (балл Глисона 7–10) в группах лечения финастеридом и плацебо в исследовании РСРТ, рассчитанное на основании гипотезы о способности финастерида потенцировать рост опухолей с высоким уровнем злокачественности [23]

дований в этом направлении экспертами ВОЗ было предложено отказаться от использования стандартной шкалы Глисона для оценки степени злокачественности опухолевого процесса у этой категории больных [24, 25, 27]. К аналогичным выводам пришли в одной из крупнейших морфологических лабораторий США, возглавляемой D.G. Bostwick [14, 26].

Несмотря на множество теорий, посвященных трактовке результатов PCPT, однозначных ответов на все вопросы по-прежнему нет. Определенно можно сказать лишь, что при длительном постоянном приеме финастерид уменьшаются объем предстательной железы, существенно снижаются выраженность СНМП и риск развития осложнений аденомы предстательной железы. При этом вопрос об оптимальной продолжительности лечения финастеридом остается открытым. Значительно сложнее обстоит дело с интерпретацией результатов медикаментозной профилактики РПЖ. В большинстве случаев анализ данных носит сравнительный характер и

мало интересен для практического применения. Если рассматривать полученные результаты в абсолютных цифрах, то 7-летний прием финастерид снизил риск заболевания РПЖ на 6% и увеличил вероятность выявления низкодифференцированного рака на 1,3%. Статистическая значимость этих изменений доказана.

После завершения исследования PCPT прошло уже 4 года, но интерес к проблеме медикаментозной профилактики РПЖ не ослабевает. В 2013 г. предполагается окончание исследования SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) [28], а целесообразность использования с этой целью нового ингибитора 5- α -редуктазы дутастерида будет оценена в исследовании REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) уже через 4 года [29].

Любая медикаментозная терапия является разумным балансом между пользой и риском, и оценить это соотношение можно только через призму приоритетов пациента, нуждающегося в этом лечении.

Литература

- Klein E.A., Thompson I.M., Klein E.A. et al. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004;14:143–9.
- Isaacs J.T. Control of cell proliferation and cell death in the normal and neoplastic prostate: a stem cell model. In: C.H. Rodgers, D.S. Coffy, G.R. Cunha et al. (eds) *Benign prostatic hyperplasia II*. NIH Publ. No 87–2881, US dept. Health, Human Serv. Bethesda: NIH; 1987. p. 85–94.
- Cabot A. The question of castration for enlarged prostate. *Ann Surg* 1896;24:256.
- Huggins C., Hodges C.V. Studies of prostate cancer: I. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209.
- Сивков А.В., Ощепков В.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Финастерид: 20 лет клинической практики лечения больных аденомой предстательной железы. *Consilium Medicum* 2006;08(4):36–9.
- Gormley G.J., Brawley O., Thompson I. The potential application of finasteride for chemoprevention of prostate cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1995;768:163.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215–24.
- Gormley G.J., Stoner E., Bruskewitz R.C. et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327(17):1185–91.
- Etzioni R.D., Howlader N., Shaw P.A. et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol* 2005;174(3):877–81.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996–3002.
- Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
- Carver B.S., Kattan M.W., Scardino P.T. et al. Gleason grade remains an important prognostic predictor in men diagnosed with prostate cancer while on finasteride therapy. *BJU Int* 2005;95:509–12.
- Civantos F. et al. Finasteride effect on prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol Pathol* 1997;6:1–13.
- Bostwick D.G. et al. Treatment changes in prostatic hyperplasia and cancer, including androgen deprivation therapy and radiotherapy. *Urol Clin North Am* 1999;26:465–79.
- Yang X.J. et al. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostate tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar long-term efficacy and safety study. *Urology* 1998;53:696–700.
- Rubin M.A., Allory Y., Molin V. et al. Effects of long-term finasteride treatment on prostate cancer morphology and clinical outcome. *Urology* 2005;66:930–4.
- Bautista O.M. et al. Study design of the medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials* 2003;24:224.
- Andriole G.L., Roehrborn C., Schulman C. et al. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:537.
- Ishikawa S., Soloway M.S., van der Zwaag R. et al. Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1989;141(5):1139–42.
- Raivio T., Santti H., Schatzl G. et al. Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *Prostate* 2003;55(3):194–8.
- Thompson I.M., Klein E.A., Lippman S.M. et al. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective. *Eur Urol* 2003;44(6):650–5.
- Marberger M., Adolphsson J., Borkowski A. et al. The clinical implications of the prostate cancer prevention trial. *BJU Int* 2003;92(7):667–71.
- Roehrborn C.G. Prevention of prostate cancer with finasteride. *N Engl J Med* 2003;349:1569–72.
- Djavan B., Zlotta A., Schulman C. et al. Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer. *J Urol* 2004;171(2 Pt 2):S10–3.
- Algaba F., Epstein J.I., Aldape H.C. et al. Workgroup 5: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy — definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996;78: 376–81.
- Bostwick D.G., Qian J., Civantos F. et al. Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clin Prostate Cancer* 2004;2:228–35.
- Canby-Hagino A.E., Hernandez B.J., Branda T.C., Thompson I. Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. *Eur Urol* 2007;51(1):27–33.
- Klein E.A., Thompson I.M., Klein E.A., Thompson I.M. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004;14:143–9.
- Gomella L.G. Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial. *Curr Opin Urol* 2005;15:29–32.