

## Химиопрофилактика рака предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с повышенным уровнем простатспецифического антигена

Ю.И. Кушнирук, В.А. Ярош, М.Д. Дячук

ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»  
Государственного управления делами, Киев, Украина

Контакты: Юрий Иванович Кушнирук nauka-pol1@ukr.net

В работе приведены сравнительные результаты химиопрофилактики рака предстательной железы (РПЖ), проведенной 189 больным доброкачественной гиперплазией предстательной железы с уровнем простатспецифического антигена (ПСА) от 2,5 до 10,0 нг/мл в процессе 4-годичной комбинированной (аводарт + омник) и монотерапии аводартом или омником. РПЖ выявлен по результатам биопсии у 14,3 % больных, лечившихся аводартом, и у 29,0 % получавших монотерапию омником ( $p < 0,05$ ). Частота агрессивного РПЖ в группах пациентов, принимавших аводарт, была почти в 2 раза меньшей, чем при монотерапии омником. Длительное лечение аводартом безопасно при стабильном снижении базового уровня ПСА и дигидротестостерона, и наоборот, любое повышение содержания ПСА и даже эпизодическое снижение коэффициента свободного ПСА являются показаниями для трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, химиопрофилактика, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, комбинированная терапия, монотерапия, аводарт, омник

### Chemoprevention for prostate cancer in patients with benign prostate hyperplasia with elevated prostate-specific antigen levels

Yu.I. Kushniruk, V.A. Yarosh, M.D. Dyachuk

Research and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine, State Administration of Affairs, Kiev, Ukraine

The paper gives the comparative results of chemoprevention against prostate cancer (PC) in 189 patients with benign prostate hyperplasia with a prostate-specific antigen (PSA) level of 2.5 to 10.0 ng/ml during 4-year combined (avodart + omnic) or monotherapy with either drug. Biopsy revealed PC in 14.3 % of the patients treated with avodart and in 29.0 % of those who received omnic monotherapy ( $p < 0.05$ ). In the avodart groups, the incidence rate of aggressive PC was almost twice the rate in the omnic monotherapy group. The long-term avodart therapy was safe with a stable reduction in the baseline levels of PCA and dihydrotestosterone, and conversely, any PSA rise and even an episodic fall in free PSA ratio are indications for transrectal multifocal prostate biopsy.

**Key words:** prostate cancer, chemoprevention, benign prostate hyperplasia, combination therapy, monotherapy, avodart, omnic

#### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее диагностируемым видом рака у мужчин [1–3]. В связи с высокой заболеваемостью [1, 3], медленным прогрессированием [4, 5], наличием предраковых состояний (простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN) и атипичная мелкоацинарная пролиферация (ASAP)) РПЖ представляет идеальную цель для его химиопрофилактики ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы [6–8]. С широким внедрением в лечебную практику единственного двойного ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы аводарта появились новые возможности для химиопрофилактики РПЖ у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), однако его практическая и клиническая значимость до сих пор спорна [4–10].

**Цель исследования** – оценка результатов химиопрофилактики РПЖ у больных ДГПЖ с повышенным уровнем простатспецифического антигена (ПСА) в процессе 4-годичной комбинированной (с омником) и монотерапии ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы аводартом и сопоставление с первым уроселективным адreno-блокатором (АБ) омником.

#### Материалы и методы

В исследование включено 189 больных в возрасте 50–96 лет со средне-тяжелой симптоматикой ДГПЖ в пределах 9–25 баллов, уровнем общего ПСА 2,5–10,0 нг/мл, коэффициентом ПСА (Kf/t) 6,5–76 %, максимальной скоростью потока мочи ( $Q_{max}$ ) 15–4 мл, объемом остаточной мочи ( $V_{om}$ ) до 150 мл, объемом предстательной железы ( $V_{пж}$ ) 35–186 см<sup>3</sup> при отрицательной

базовой биопсии предстательной железы (ПЖ). В зависимости от характера лечения все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе ( $n = 61$ ) проводили комбинированную терапию (КТ) аводартом и омником, во 2-й группе ( $n = 53$ ) – монотерапию аводартом (МА), в 3-й группе ( $n = 75$ ) – монотерапию омником (МО), в общепринятых дозировках на протяжении 4 лет. До и после лечения, а также через 1, 3 и каждые последующие 6 мес в процессе его проводили мониторинг общего и свободного ПСА, половых гормонов (общего тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ) и эстрадиола, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) ПЖ, урофлоуметрию, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), а также мультимодальную магнитно-резонансную томографию (МРТ) со спектроскопией и по показаниям трансректальную мультифокальную биопсию ПЖ из 10–12 точек. Положительные биоптаты при РПЖ оценивали по шкале Глисона. Риск развития агрессивного рака и необходимость повторных биопсий определяли с помощью мультивариантного анализа динамики ПСА и половых гормонов, по наличию или отсутствию клинического прогрессирования ДГПЖ, остаточной мочи, мочеполовой инфекции, хронического простатита, а также предраковых состояний PIN, ASAP и пролиферативной воспалительной атрофии эпителия при предыдущих биопсиях.

### Результаты

При КТ и МА положительный эффект наблюдался у 93 (81,6 %) из 114 больных, что выражалось снижением суммарного показателя по IPSS с  $18,2 \pm 2,1$  до  $11,3 \pm 1,5$  балла и увеличением  $Q_{\max}$  с  $9,1 \pm 2,6$  до  $12,5 \pm 0,9$  мл/с ( $p < 0,01$ ). Клиническое прогрессирование ДГПЖ, характеризующееся приростом балла по IPSS  $> 4$  в год и увеличением  $V_{\text{пж}} > 5\%$ , зафиксировано у 18,4 % больных 1-й и 2-й групп против 32 % в группе МО ( $p < 0,05$ ). Частота острой задержки мочеиспускания и оперативных вмешательств составила соответственно 3,0 и 9,4 % при КТ, 0,0 и 5,0 % при МА и 6,6 и 11,8 % при МО ( $p < 0,05$ ).

У 78,1 % пациентов, лечившихся аводартом (КТ + МА), наблюдалось типичное для него различное снижение базового уровня ПСА до 50 % за первые 3 мес без существенных изменений Kf/t в диапазоне 17,0–76,0 % с удержанием таких показателей до окончания лечения. У 25 (21,9 %) больных 1-й и 2-й групп и 42 (56 %) 3-й группы (МО) зафиксированы различные повышения уровня ПСА в виде его годичного удвоения или прироста  $> 0,6$  нг/мл, а также резкого подъема до 3-кратного уровня с последующим снижением у 4 пациентов. Названным больным, а также мужчинам с эпизодическим снижением Kf/t ниже 15 % при наличии характерных для РПЖ изменений по данным ТРУЗИ, МРТ и спектроскопии проведены

биопсии ПЖ по показаниям. Всего биопсии ПЖ проведены 84 пациентам, в том числе 36 (30,7 %) в группах КТ и МА и 48 (64 %) в группе МО. РПЖ по результатам биопсии выявлен у 5 (14,3 %) больных, лечившихся аводартом, и у 11 (29,0 %) пациентов группы МО ( $p < 0,05$ ). Кроме РПЖ, у 4 мужчин 1-й и 2-й групп выявлены предраковые состояния (PIN-3, ASAP-1). Среди больных РПЖ, которым проводилась КТ и МА, у 3 верифицирована аденокарцинома с 6 баллами по шкале Глисона и агрессивный рак с 8 баллами у 2 пациентов. Частота последнего при лечении аводартом была почти в 2 раза меньшей по сравнению с группой, в которой проводилась МО (соответственно 5,7 и 10,5 %),  $p < 0,05$ .

### Обсуждение

Мы подошли к главному вопросу: создает ли применение аводарта (дугастерида) новые возможности и прогресс в химиопрофилактике РПЖ? Заболевание является идеальной моделью для профилактики: это не только наиболее встречающийся, но и возрастспецифичный рак у мужчин [5, 11]. Предупреждая болезнь, приостанавливая ее прогрессирование, мы освобождаем многих мужчин от бремени диагностических процедур и инвазивного лечения, существенно уменьшаем при этом финансовые затраты. Исходя из патогенеза РПЖ, химиопревентивные стратегии сфокусированы на 2 подходах: применение антиоксидантов для уменьшения молекулярных повреждений ДНК и подавление андрогенной стимуляции ПЖ. Роль антиоксидантов обстоятельно изучалась в ходе международного исследования SELECT [11–12], а значение природных факторов рассмотрено в недавно опубликованных обзорах [11–14]. Результаты свидетельствуют о невысокой эффективности антиоксидантной профилактики РПЖ; гораздо действеннее и перспективнее химиопрофилактика РПЖ, основанная на подавлении андрогенной стимуляции ПЖ путем блокирования превращения циркулирующего в крови неактивного тестостерона в активный ДГТ, концентрирующийся в клетках ПЖ с помощью ингибиторов ферментов 5 $\alpha$ -редуктазы [6]. Широкомасштабные международные исследования блокатора II типа (5-AR2) финастерида [15] и двойного блокатора (5-AR1 и 5-AR2) дугастерида [16] показали достаточную эффективность обоих в снижении риска развития РПЖ, сопоставимую с результатами наших исследований по дугастериду. В популяции мужчин старше 55 лет с нормальными данными ПРИ ПЖ и уровнем ПСА  $< 3,0$  нг/мл финастерид достоверно снижал абсолютный и относительный риск развития РПЖ соответственно на 6,0 и 24,8 % по сравнению с плацебо, однако при его применении достоверно чаще выявлялись агрессивные опухоли с высокой градацией (7–10 баллов) по шкале Глисона (соответственно 37,0 % против 22,2 % в группе плацебо), что породило оживленную

дискуссию о целесообразности дальнейшего применения ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы, в частности финастерид, для химиопрофилактики РПЖ [15, 17]. Снижение абсолютного и относительного риска развития РПЖ на 5,2 и 23,0 % отмечено при лечении дутастеридом когорты больных ДГПЖ с уровнем ПСА в пределах 2,5–10,0 нг/мл при практически одинаковой частоте агрессивного рака с 7–10 баллами шкале Глисона (соответственно в 6,8 % всех подвергнутых биопсии ПЖ в группе аводарта при 6,7 % в группе плацебо), что сопоставимо с результатами наших исследований. У пациентов с аналогичными показателями 4-летнее лечение аводартом снижало абсолютную частоту развития РПЖ вообще и агрессивного рака в частности почти в 2 раза по сравнению с группой, в которой проводилась МО. Важно отметить, что опухоли высокой градации диагностировались нами у больных с клиническим прогрессированием ДГПЖ, увеличением базового уровня ПСА, эпизодическом снижении Kf/t на фоне лечения,

что дает возможность раннего выявления потенциально агрессивного рака у курабельных больных.

### Выводы

КТ и МА у больных ДГПЖ с повышенным уровнем ПСА существенно снижали риск развития РПЖ по сравнению с МО, не увеличивая количества агрессивных опухолей с 7–10 баллами по шкале Глисона. Применение аводарта безопасно при стабильно сниженном уровне ПСА и ДГТ, нормальном показателе общего тестостерона и эстрадиола. Больным, лечившимся аводартом, при любых повышении базового уровня ПСА, эпизодических снижениях Kf/t, наличии подозрительных в отношении рака участков в ПЖ по данным ПРИ, ТРУЗИ, МРТ и спектроскопии с нарушением нормального соотношения основных метаболитов в ПЖ показаны трансректальные мультифокальные биопсии ПЖ с целью не упустить агрессивный РПЖ у курабельных пациентов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistic 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2): 106–30.
- Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Курджиев М.А. и др. Результаты повторной биопсии предстательной железы у больных раком предстательной железы низкого риска. *Онкоурология. Материалы III конгресса РООУ. Москва, 2008; с. 37.*
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Башлиев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики. *Экспер и клин урол* 2011;(1): 4–10.
- Klotz L.H. Active surveillance with selective delayed intervention. *Can J Urol* 2005;12 (Suppl. 1):53–7.
- Walsh P.C. Chemoprevention of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362: 1237–8.
- Rittmaster R.S., Fleshner N.E., Thompson J.M. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1064–74.
- Сивков А.В., Жернов А.А., Кешишев Н.Г., Шкабко О.В. Место ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы в химиопрофилактике рака предстательной железы. *Экспер и клин урол* 2012;(2):52–7.
- Shröder F.H., Roobol M.J. The REDUCE Trial. *Eur Urol* 2010;58:253–5.
- Кушнирук Ю.И., Ярош В.А., Сорока В.В. Влияние аводарта и омника на динамику простатспецифичного антигена и результаты положительных биопсий при 4-летнем лечении ими пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с высоким риском развития рака. *Онкоурология. Материалы VI конгресса РООУ. Москва, 2011; с. 101–102.*
- Kushniruk Y.I. The effects of the combination and monotherapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes and the diagnosis of prostate cancer in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: the results of 4-year treatment. *Клин онкол* 2012;1:72.
- Fleshner N., Zlotta A. Prostate cancer prevention. Past, present and future. *Cancer* 2007;110:1889–99.
- Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. The selenium and vitamin E prevention Trial (SELECT). *J Am Med Assoc* 2009;301:39–51.
- Syed D.N., Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Chemoprevention of prostate cancer through dietary agents progress and promise. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2193–203.
- Tyndall D.J., Rittmaster R.S. The rationale for inhibiting 5- $\alpha$ -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol* 2008; 179: 1235–42.
- Thorpe J.E., Jain S., Marczylo T.H. et al. A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention II. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89(3):207–11.
- Andriole G., Bostwick D., Brawley O. et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004;172: 1314–7.
- The Motion: All men over the age of 50 should be encouraged to take a 5- $\alpha$ -reductase inhibitor to prevent prostate cancer. II For the motion L. Klotz. *Eur Urol* 2008;53:1079–83. Against the motion: Noel Clarke, *Eur Urol* 2008; 53: 1081–2.