

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Э.А. Стаховский, О.А. Войленко,
Ю.В. Витрук, З.П. Федоренко,
А.Э. Стаховский, А.А. Кононенко

Адрес:

Кононенко Алексей Анатольевич
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-43-19
E-mail: kononenko_ol@ukr.net

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, профилактика.

Характер течения эпидемиологического процесса в Украине свидетельствует о том, что в ближайшие 10 лет уровень заболеваемости раком предстательной железы возрастет в 2 раза, а смертности — в 1,6 раза. Приведенные данные указывают на масштаб проблемы рака предстательной железы в Украине и необходимость внедрения мероприятий по профилактике заболевания, скрининговых программ по раннему выявлению этой патологии.

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто диагностируемая патология у мужчин [1]. Активной диагностике способствовало внедрение простат-специфического антигена (ПСА) как скрининга для раннего выявления РПЖ.

В настоящее время 16,5% мужчин имеют риск возникновения РПЖ на протяжении жизни [1]. Данная ситуация сравнима с раком грудной железы в женской популяции — у 12,0% женщин отмечен риск возникновения опухоли, что в 3,0% случаев может привести к смерти [2].

При изучении состояния специализированной помощи больным РПЖ выявлены существенные недостатки в организации диагностического и лечебного процессов. На профилактических осмотрах выявляют лишь 25,0% таких больных, а в ряде областей (Днепропетровская, Закарпатская, Львовская, Полтавская, Черновицкая) этот показатель не достигает и 10,0%. В целом по Украине РПЖ в запущенной стадии (IV стадия) выявляют у 17,9% больных, при этом в некоторых регионах этот показатель превышает 30,0% (Черкасская, Полтавская, Черновицкая). Летальность до года больных РПЖ в Украине достигает 17,9%, в отдельных областях в течение первого года с момента установления диагноза умирает каждый 5-й больной (Днепропетровская, Житомирская, Закарпатская, Запорожская, Киевская, Полтавская, Сумская, Хмельницкая, Черновицкая и Черниговская), что свидетельствует как о крайне неудовлетворительной работе урологической службы в целом, так и низком уровне онкологической грамотности и населения, и врачей-урологов в частности. Специальным лечением в 2013 г. охвачено 74,3% больных с впервые выявленным заболеванием, однако в ряде областей этот показатель не превышает 50,0% (Житомирская, Ровенская, Закарпатская) [3].

Слабое внедрение мероприятий по профилактике РПЖ в Украине, практически отсутствие скрининговых программ по раннему выявлению этой патологии обуславливают высокий удельный вес пациентов с заболеванием, выявлен-

ным в запущенной стадии. Недостатки в организации лечебно-диагностического процесса существенно сокращают продолжительность жизни этих пациентов, что особенно явно при сравнении показателей 5-летней выживаемости больных в Украине и странах Европейского Союза. Так, если в Украине 5-летняя выживаемость при РПЖ составляет 51,9%, то в Восточной Европе — 72,8%, Центральной — 89,3%, Северной — 84,3% [3].

Приведенные данные свидетельствуют о масштабности проблемы РПЖ в Украине и необходимости проведения соответствующих мероприятий, направленных на улучшение состояния онкологической помощи этой категории больных.

Как результат усилий многих исследований в настоящее время определены принципы ранней диагностики и эффективные подходы к лечению локализованного РПЖ. Обуславливая хороший онкологический результат, радикальные методы лечения (простатэктомия, лучевая терапия) несут риск возникновения нарушения акта мочеиспускания, сексуальной функции и работы кишечника, что может существенно повлиять на качество жизни [11].

Однако, несмотря на успехи ранней диагностики, остается высокий процент выявления заболевания в поздних стадиях, когда лечение носит преимущественно паллиативный характер и предусматривает использование гормональной терапии [4], химиотерапии [5], симптоматического и других методов лечения [6–8], которые являются малоэффективными и, как правило, приводят к тяжелым осложнениям и большим экономическим затратам [9, 10]. Поэтому стратегия профилактики может иметь значимый эффект как со стороны снижения заболеваемости РПЖ, так и улучшения ранней диагностики.

РПЖ считается идеальным для химиопрофилактики из-за его затяжного, многоступенчатого молекулярного пути развития, длительного периода латентной стадии заболевания, а также повышения заболеваемости с возрастом [12].

На протяжении последних десятилетий предложены различные вещества для профилактики РПЖ. Среди них: медицинские препараты (ингибиторы 5- α -редуктазы — И5 α P, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2, статины); витамины и пищевые добавки (витамины А, С, D и Е, селен, кальций, поливитамины, фолиевая кислота, липопин, соя, зеленый чай и др.).

Исследования многих из вышеуказанных веществ продемонстрировали противоречивые результаты [13–20]. С учетом того, что андрогены играют ключевую роль в поддержании и развитии предстательной железы, существует множество доказательств, что они влияют на развитие РПЖ [21, 22]. Дигидротестостерон (ДГТ) является важнейшим андрогеном предстательной железы, который преобразуется из тестостерона при помощи фермента 5- α -редуктазы 2-го типа. Хорошо изучены две формы этого фермента: тип 1, который представлен преимущественно в печени и коже, и тип 2, представленный в эпителии предстательной железы и других тканях гениталий [23]. Кроме того, второй путь образования ДГТ при помощи И5 α P 2-го типа (И5 α P-2) происходит из превращения андростендиона, который вырабатывается клетками Лейдига [25].

Целесообразность использования И5 α P для профилактики РПЖ предложена после некоторых эпидемиологических исследований, в которых показано, что представители негроидной расы чаще болеют РПЖ (у них в крови выявлены высокие показатели 5- α -редуктазы и ДГТ) в отличие от мужчин азиатской популяции, у которых редко возникает РПЖ (низкие показатели активности 5- α -редуктазы и ДГТ) [24]. Это способствовало формулированию гипотезы о том, что И5 α P могут упреждать развитие РПЖ. Данное предположение подтверждает и тот факт, что у мужчин с наследственной недостаточностью в организме 5- α -редуктазы не развивались изменения в предстательной железе, характерные для доброкачественной гиперплазии или РПЖ [24]. Поэтому в 1994 г. начато большое клиническое исследование по изучению эффективности финастерид в химиопрофилактике РПЖ — Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). В связи с тем, что результаты этого исследования неоднозначны, целью работы является оценка эффективности И5 α P финастерид как протектора при РПЖ на основании анализа результатов клинического исследования по профилактике РПЖ, которые были проведены через 7 и 18 лет (таблица) [26, 27].

Данное исследование начато в 1994 г. в США. На протяжении последующих 3 лет было включено 24 482 мужчины, из которых 18 882 — были рандомизированы. В исследовании принимали участие

мужчины в возрасте ≥ 55 лет с уровнем ПСА $\leq 3,0$ нг/мл без патологических изменений со стороны предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). Рандомизированные пациенты принимали финастерид в дозе 5 мг/сут или плацебо, им ежегодно проводили ПРИ и анализ крови на ПСА. Внеплановую биопсию предстательной железы выполняли в случае повышения показателя ПСА $>4,0$ нг/мл или изменений в предстательной железе при ПРИ. По окончании исследования, через 7 лет, всем мужчинам, у которых не был диагностирован РПЖ, проводили биопсию предстательной железы под контролем трансректального датчика ультразвукового исследования. Следует отметить, что через 7 лет окончательному анализу были подвергнуты 4847 (59,6%) пациентов группы финастерид и 5142 (63%) — группы плацебо. Установлено, что в группе финастерид препарат способствовал уменьшению объема предстательной железы, который составил 22,5 см³ по сравнению с контрольной группой — 33,6 см³. Относительная разница составила 24%. Отдельные исследования указывают на прямую связь между объемом железы и выявлением РПЖ, то есть, чем меньше объем, тем лучше диагностируется РПЖ [28].

РПЖ выявлен в 18,4% случаев в группе финастерид и в 24,4% — в группе плацебо, относительное снижение риска возникновения РПЖ составило 25% ($p < 0,001$). Спустя 18 лет эти показатели указывали на значительное снижение риска развития РПЖ в группе финастерид по сравнению с группой плацебо (10,5% против 14,9%), относительное снижение риска РПЖ увеличилось до 30%.

Анализ пациентов, у которых диагностирован РПЖ, показал, что частота возникновения низкоагрессивного РПЖ (индекс Глисона ≤ 6) в группе финастерид значительно ниже по сравнению с группой плацебо. Через 7 лет — на 38%, 18 лет — на 43%. Неожиданный парадокс отмечен авторами относительно высокоагрессивного рака с индексом Глисона 7–10. Несмотря на общее снижение заболеваемости РПЖ его высокоагрессивные формы преобладали в группе финастерид — 6,4% против 5,1% в группе плацебо, что составило относительное увеличение на 27% ($p < 0,005$). Анализ этих результатов через 18 лет показал у 333 (3,5%) пациентов группы финастерид наличие опухолей высокой степени злокачественности, в группе плацебо — у 286 (3,0%). Впоследствии эти данные привели к спекуляциям

среди пациентов, урологов, эпидемиологов и организаторов здравоохранения в том, что финастерид представлял как препарат химиопрофилактики РПЖ, в то время, как результаты исследований можно было трактовать так, что данный препарат предрасполагает пациентов к развитию агрессивных форм РПЖ. Это являлось сдерживающим фактором против широкого применения финастерид для химиопрофилактики РПЖ из-за опасений увеличения количества случаев рака высокой степени, который может повысить смертность. С целью поиска причины возникновения этого парадокса установлены следующие факты:

- финастерид значительно повышает чувствительность ПСА, что ведет как к улучшению общей диагностики РПЖ, так и образованию опухолей высокой степени злокачественности (индекс Глисона 7–10) по сравнению с группой больных, получавших плацебо ($p < 0,001$) [29];
- финастерид значительно улучшил чувствительность ПРИ предстательной железы для выявления рака, в группе получавших финастерид РПЖ диагностирован у 21,3% по сравнению с 16,7% в группе плацебо ($p = 0,015$) [30];
- финастерид значительно улучшил выявление высокоагрессивных форм РПЖ по результатам биопсии, что составило 70% против 50,5% мужчин в группе плацебо ($p = 0,01$), это обусловлено уменьшением объема предстательной железы и, как следствие, улучшением диагностики [31];
- в группе финастерид значительно реже встречается интраэпителиальная неоплазия по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [33].

Дальнейшие исследования, анализирующие эти факторы, показывают эффективность финастерид в сокращении общего риска развития РПЖ и отсутствие доказательств связи возникновения РПЖ высокой степени злокачественности и приема финастерид [32].

В 2013 г. изучены почти 20-летние результаты III фазы клинического исследования эффективности финастерид в химиопрофилактике РПЖ. Данные долгосрочной выживаемости были рассмотрены для двух изучаемых групп. Из 18 880 участников клинического исследования РПЖ диагностирован у 1412 (14,9%) мужчин группы плацебо по сравнению с 989 (10,5%) представителями группы финастерид, что указывает на снижение риска развития

Таблица. Относительный риск развития РПЖ в группе финастерид и плацебо

РПЖ	Исследование 2003 г.		p	Исследование 2013 г.	
	Относительный риск	(95% ДИ)		Относительный риск	p
Общее количество	0,75	(0,69–0,83)	$<0,001$	0,70	(0,65–0,76) $<0,001$
Низкоагрессивный	0,62	(0,56–0,68)	$<0,001$	0,57	(0,52–0,63) $<0,001$
Высокоагрессивный	1,27	(1,07–1,50)	$<0,005$	1,17	(1,00–1,37) 0,05

ДИ — доверительный интервал.

РПЖ на 30% ($p < 0,001$). Показатели 15-летней выживаемости для групп финастерид и плацебо были похожи — 78,0 и 78,2% соответственно. Эти данные демонстрируют, что применение финастерид в течение 7 лет в общей популяции мужчин со средним возрастом 63,2 года на момент начала исследования снижает риск развития РПЖ, но не оказывает существенного влияния на смертность от него.

Раннее выявление РПЖ с помощью теста на ПСА может способствовать снижению смертности от данного заболевания, это также приводит к существенной гипердиагностике РПЖ. По результатам Европейского рандомизированного клинического исследования, которое показывает значительное снижение риска смерти от РПЖ при использовании ПСА-теста для скрининга, последний обуславливает существенную гипердиагностику, что явилось причиной сдержанного отношения к внедрению скрининга РПЖ [34]. Согласно результатам исследования РСРТ, финастерид в 38% случаев снижает риск возникновения РПЖ низкой степени злокачественности, который составляет значительную часть в группе гипердиагностики [27].

Небольшое увеличение количества случаев рака высокой степени злокачественности обусловлено неопределенностью относительно возможной систематической ошибки при оценке эффектов финастерид. Такая систематическая ошибка может быть связана с двумя факторами: уменьшением размеров железы вследствие терапии и повышением чувствительности ПСА-теста. Анализ показал, что уменьшение объема железы происходит равномерно как в периферической, так и в переходной зоне. Однако на самом деле у многих больных опухоль развивается преимущественно в передней части предстательной железы. Рак в передней части предстательной железы при больших размерах органа довольно сложно выявить при биопсии. Вполне вероятно, что прирост случаев рака высокой степени злокачественности отражает всего лишь относительно большую вероятность выявления таких опухолей после уменьшения железы в размере вследствие проводимой терапии финастеридом. А если это так, то повышение вероятности выявления рака высокой степени злокачественности передней локализации у больных, получа-

ющих И5αР, можно расценивать как пользу от применения таких препаратов. Вместе с тем нельзя сбрасывать со счетов такие преимущества, как снижение частоты случаев РПЖ низкой степени злокачественности, уменьшение количества случаев, в которых потребуется радикальное лечение, а также лечение и уменьшение последствий возможной прогрессии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Таким образом, мы полагаем, что данные клинических исследований РСРТ могут служить обоснованием для применения финастерид (И5αР) с целью профилактики РПЖ, особенно с учетом других преимуществ в плане предотвращения прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ее последствий.

В контексте профилактики РПЖ наиболее полноценно изучен финастерид, его целесообразно применять в случаях увеличенной предстательной железы, повышенного уровня ПСА и отрицательных результатов биопсии предстательной железы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. (2013) Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 63: 11–30.
2. American Cancer Society (2010) Breast cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society.
3. Федоренко С.П., Михайлович Ю.И., Гулак Л.О. та ін. (2015) Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 15: 104 с.
4. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. (1989) A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 321: 419–424.
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 351: 1502–1512.
6. Tran C., Ouk S., Clegg N.J. et al. (2009) Development of a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*, 324: 787–790.
7. Smith M.R., Egerdie B., Toriz N.H. et al. (2009) Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 361: 745–775.
8. Sonpavde G., Periman P.O., Bernold D. et al. (2010) Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann. Oncol.*, 21: 319–324.
9. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J. et al. (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N. Engl. J. Med.*, 358: 1250–1261.
10. Wilson L.S., Tesoro R., Elkin E.P. et al. (2007) Cumulative cost pattern comparison of prostate cancer treatments. *Cancer*, 109: 518–527.
11. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J. et al. (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N. Engl. J. Med.*, 358: 1250–1261.
12. Sandhu G.S., Nepple K.G., Tanagho Y.S., Andriole G.L. (2013) Prostate cancer chemoprevention. *Semin. Oncol.*, 40: 276–285.

13. Klein E.A., Thompson I.M.Jr., Tangen C.M. et al. (2011) Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 306: 1549–1556.
14. Schwartz G.G. (2013) Vitamin D, sunlight, and the epidemiology of prostate cancer. *Anticancer Agents. Med. Chem.*, 13: 45–57.
15. Heinonen O.P., Huttunen J.K., Albanes D. et al. (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 330: 1029–1035.
16. Raghoev S., Hooshdar M.Z., Katiyar S., Steiner M.S. (2002) Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Cancer Res.*, 62: 1370–1376.
17. Roberts R.O., Jacobson D.J., Girman C.J. et al. (2002) A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.*, 77: 219–225.
18. Irani J., Ravary V., Pariente J.L. et al. (2002) Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents and finasteride on prostate cancer risk. *J. Urol.*, 168: 1985–1988.
19. Bonovas S., Filioussi K., Sitaras N.M. (2008) Statin use and the risk of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *Int. J. Cancer*, 123: 899–904.
20. Thomas J.A., Gerber L., Moreira D.M. et al. (2012) Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). *J. Intern. Med.*, 272: 85–92.
21. Hsing A.W., Reichardt J.K., Stanczyk F.Z. (2002) Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *Prostate*, 52: 213–235.
22. Ross R.K., Bernstein L., Lobo R.A. et al. (1992) 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*, 339: 887–889.
23. Steers W.D. (2001) 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology*, 58: 17–24.
24. Thompson I.M., Kouril M., Klein E.A. et al. (2001) The prostate cancer prevention trial: current status and lessons learned. *Urology*, 57(Suppl. 4A): 230–234.
25. Luu-The V., Belanger A., Labrie F. (2008) Androgen biosynthetic pathways in the human prostate. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 22: 207–221.
26. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. (2003) The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 349: 215–224.
27. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. (2013) Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N. Engl. J. Med.*, 369: 603–610.
28. Cohen Y.C., Liu K.S., Heyden N.L. et al. (2007) Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99: 1366–1374.
29. Thompson I.M., Chi C., Ankerst D.P. et al. (2006) Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98: 1128–1133.
30. Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. (2007) Finasteride improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection. *J. Urol.*, 177: 1749–1752.
31. Lucia M.S., Epstein J.I., Goodman P.J. et al. (2007) Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99: 1375–1383.
32. Redman M.W., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. (2008) Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: A bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev. Res.*, 1: 174–181.
33. Thompson I.M., Lucia M.S., Redman M.W. et al. (2007) Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J. Urol.*, 178: 107–109.
34. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.*, 366: 981–990.

Профілактика раку передміхурової залози

Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, З.П. Федоренко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Характер перебігу епідеміологічного процесу в Україні свідчить про те, що в найближчі 10 років рівень захворюваності на рак передміхурової залози зростає в 2 рази, а смертності — в 1,6 рази. Наведені дані вказують на масштаб проблеми раку передміхурової залози в Україні та необхідність впровадження заходів із профілактики захворювання, скринінгових програм з раннього виявлення цієї патології.

Ключові слова: рак передміхурової залози, скринінг, профілактика.

Prostate cancer prophylaxis

Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, У.В. Вітрук, З.П. Федоренко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Epidemiological development in Ukraine, indicates that in next 10 years, the incidence of prostate cancer will increase twice, mortality — in 1,6 times. Cited data underpins the significance of prostate cancer problem and necessity of early detection screening programs implementation along with disease prophylaxis.

Key words: prostate cancer, screening, prophylaxis.