

Опыт проведения андрогенозаместительной терапии у больных с возрастным гипогонадизмом, перенесших радикальную позадилодную простатэктомию

Д.Ю. Пушкар, А.В. Говоров, А.С. Сегал

Кафедра урологии МГМСУ

ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY IN HYPOGONADAL MEN UNDERGONE RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY

D.Y. Pushkar, A.V. Govorov, A.S. Segal

Department of Urology of MSMSU

Purpose: To assess the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy (TRT) in a cohort of hypogonadal patients treated with radical retropubic prostatectomy (RRP) for localized prostate cancer.

Materials and Methods: the results of treatment of sixteen patients that underwent RRP for organ confined prostate cancer from 2001 to 2005 are analyzed. Before and after realization of TRT the content of the total testosterone in the blood serum, level of prostate specific antigen (PSA) in blood as well as intensity of the symptomatology according to the Aging Male Symptoms (AMS) Scale.

Results: At a mean duration of TRT for 15 months the TT raised from 6.5 ± 1.98 nmol/l to 19.2 ± 5.1 nmol/l ($p < 0.01$), the AMS score decreased from 40.4 ± 5.4 to 20.8 ± 3.8 . No biochemical or clinical evidence of prostate cancer was found in any of the patients.

Conclusions: Based on the clinical experience with this group of 16 patients and the data of the literature, we conclude that highly selected hypogonadal patients surgically cured of prostate cancer can be treated with TRT safely with beneficial results, although to formulate the clinical guidelines on TRT use in patients surgically cured of prostate cancer, the large prospective multicenter studies with a big amount of patients are essential.

Введение

Широкое использование в клинической практике определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови в сочетании с пальцевым ректальным исследованием и трансректальной биопсией предстательной железы под ультразвуковым наведением в течение последних 15 лет привело к росту выявляемости локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ). Известно, что оперативное лечение таких пациентов позволяет добиться наилучших клинических результатов. По данным М. Нап и соавт. [1], у пациентов с исходно низкими уровнем ПСА и суммой Глисона, а также клинической стадией заболевания T1c биохимическая безрецидивная выживаемость после радикальной позадилодной простатэктомии (РПЭ) через 3, 5 и 7 лет составляет 98, 96 и 95% соответственно. Вследствие увеличения числа оперированных и излеченных (по результатам мониторинга ПСА) от РПЖ пациентов среди них выросла доля лиц, имеющих проявления возрастного гипогонадизма [2]. Оптимальная тактика лечения в подобных ситуациях детально не определена. В рекомендациях, составленных по результатам 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases (2005), указано, что пациенты, излеченные от РПЖ, могут являться кандидатами для андрогенозаместительной терапии (АЗТ) при условии адекватного понимания врачом и пациентом

всех преимуществ и рисков лечения препаратами тестостерона [3]. Рандомизированных исследований по данной проблеме до настоящего времени не проводилось, а имеющиеся отдельные публикации в литературе отражают небольшой клинический опыт отдельных исследователей [4, 5].

Целью данной работы было проанализировать имеющиеся сведения по этому вопросу, а также оценить результаты АЗТ у 16 пациентов с возрастным гипогонадизмом, перенесших ранее РПЭ.

Материалы и методы

За последние 2 года в клинике урологии МГМСУ наблюдались 16 пациентов с клинически и лабораторно подтвержденным возрастным гипогонадизмом, оперированных в 2001—2005 гг. по поводу локализованного РПЖ. В 13 случаях РПЭ была выполнена в нашей клинике, в двух случаях — в США и в одном — в Германии. Уровень общего ПСА в сыворотке крови перед РПЭ варьировал от 3,5 до 9,1 нг/мл, сумма Глисона по результатам РПЭ — от 5 до 7 баллов (в 12 случаях — 6 баллов). По результатам морфологического исследования удаленной предстательной железы после операции у всех больных была диагностирована стадия pT2N0M0; во всех случаях хирургический край был отрицательным.

При обращении пациентов с жалобами, характерными для возрастного гипогонадизма (плохое настроение, депрессия, недостаток энергии, сниже-

ние концентрации внимания, потеря мышечной массы и силы, потливость, нарушение половой функции и др.), проводилась оценка симптоматики по шкале AMS (Aging Male Symptoms Scale), при этом средний балл составил 40,4. У всех пациентов отмечалось снижение уровня сывороточного тестостерона ниже 8 нмоль/л (или менее 230 нг/дл), в среднем 6,5 нмоль/л. Кровь для определения содержания тестостерона брали между 8 и 9 ч утра. Уровень тестостерона до операции был известен лишь у одного больного. Со всеми пациентами проводилась беседа об ожидаемом положительном эффекте АЗТ и существующих рисках лечения. В одном случае лечение проводилось инъекционным препаратом тестостерона, в двух — пероральными и в 13 — гелем тестостерона (препаратом «АндроГель»). При сравнении показателей для статистического анализа мы использовали критерий Стьюдента, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные, полученные в ходе обследования и лечения пациентов, представлены в табл. 1—3.

При среднем сроке наблюдения за больными 15 мес (от 10 до 23 мес) ни у одного из пациентов не

отмечено биохимического рецидива РПЖ (уровень общего ПСА во всех случаях ниже 0,2 нг/мл). Средний уровень сывороточного тестостерона вырос с $6,5 \pm 1,98$ до $19,2 \pm 5,1$ нмоль/л ($p < 0,01$). Все пациенты отмечали уменьшение выраженности имевшихся симптомов андрогенодефицита по шкале AMS в среднем до 20,8 балла ($p < 0,01$) и были удовлетворены терапией.

Обсуждение

В последние годы отмечается значительный рост интереса врачей и пациентов к проведению АЗТ, что объясняется, во-первых, высокой частотой клинических проявлений возрастного гипогонадизма [6] и, во-вторых, появлением новых весьма эффективных и относительно безопасных препаратов тестостерона, выпускаемых разными производителями. За последние годы изменились и представления о взаимосвязи тестостерона и РПЖ 7—9.

При анализе результатов семи проспективных исследований, оценивающих результаты тестостерозаместительной терапии, установлено, что при наблюдении за такими пациентами на протяжении от 6 до 36 мес РПЖ был диагностирован только у 1,1% (5/461) больных [6], что соответствует уровню

Таблица 1. Индивидуальные характеристики 16 пациентов, получавших АЗТ по поводу гипогонадизма после РПЭ

Год выполнения РПЭ/возраст на момент РПЭ, годы	ПСА перед РПЭ, нг/мл/сумма Глисона после РПЭ, баллы	Уровень тестостерона в сыворотке крови до лечения, нмоль/л	Год начала АЗТ/возраст во время начала АЗТ	ПСА при начале АЗТ, нг/мл	Препарат	Уровень тестостерона в сыворотке крови после лечения, нмоль/л
2001/52	5,1/6	6,2	2006/57	0,02	АндроГель	18,0
2001/60	6,0/6	6,0	2005/64	0,1	Сустанон	18,1
2001/58	5,8/6	7,2	2006/63	0,004	АндроГель	20,5
2001/59	7,2/6	6,3	2006/64	0,05	То же	24,4
2002/60	9,1/5	6,5	2005/63	0,09	Анриол	17,6
2002/60	4,5/6	6,4	2005/63	<0,01	Метилтестостерон	16,0
2002/56	5,4/6	5,3	2005/59	0,05	АндроГель	18,4
2002/55	7,5/5	6,6	2006/59	0,005	То же	22,5
2002/59	8,2/6	7,8	2006/63	0,07	—	21,0
2003/62	4,1/6	6,8	2006/65	0,001	—	20,2
2003/64	4,9/7	5,9	2005/66	0,08	—	18,2
2004/62	5,6/6	6,6	2006/64	0,04	—	18,4
2004/61	7,7/5	6,7	2005/62	0,085	—	17,2
2004/65	8,3/6	7,2	2006/67	0,03	—	17,8
2005/64	3,5/6	6,4	2006/65	0,02	—	19,8
2005/66	3,8/6	6,1	2006/67	0,006	—	19,1

заболеваемости в данной популяции. Изучались также последствия АЗТ у пациентов с высоким риском развития РПЖ. При сравнении результатов лечения препаратами тестостерона в течение 12 мес группы из 20 пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени и 55 мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы установлено, что, уровень общего ПСА крови вырос в среднем на 0,3 нг/мл в обеих группах. Один случай (5%) РПЖ был выявлен при наблюдении за пациентами с ПИН высокой степени, ни одного — в группе с гиперплазией предстательной железы [10].

Мнения относительно возможности проведения тестостеронозаместительной терапии у пациентов, получавших какое-либо лечение по поводу РПЖ, являются еще более противоречивыми.

По результатам ряда исследований, повышенный уровень тестостерона в крови не является фактором риска наличия (или развития) РПЖ. Так, M. Hoffman и соавт. [11] отметили, что при низком уровне тестостерона степень злокачественности опухоли (сумма Глисона) оказалась выше. J. Massengill и соавт. [12] обнаружили, что при снижении содержания тестостерона в крови возрастает вероятность наличия экстракапсулярной инвазии рака. Одно из объяснений этого явления состоит в том, что клетки опухоли предстательной железы или какая-то неизвестная пока субстанция, выделяемая ими, оказывают паракринный ингибирующий эффект на сывороточный тестостерон путем отрицательной обратной связи с секрецией гормонов гипофиза [5].

В нашем исследовании при среднем сроке наблюдения за пациентами 15 мес при статистически достоверном повышении уровня общего тестостерона в сыворотке крови и уменьшении выраженности симптомов возрастного гипогонадизма по шкале AMS ни в одном случае не отмечено роста уровня ПСА крови или появления симптомов рецидива РПЖ.

Таким образом, окончательное суждение о возможности проведения АЗТ у больных, излеченных от РПЖ, в настоящее время не сформировано. Вместе с тем на основании собственного опыта и анализа данных литературы полагаем, что перенесенная больным РПЭ по поводу локализованного рака не

Таблица 2. Общая характеристика пациентов ($n=16$)

Показатель	Значение
Средний возраст во время РПЭ, годы	60,2 (50—66)
Средний уровень общего ПСА перед РПЭ, нг/мл	6,04 (3,5—9,1)
Средняя сумма Глисона после РПЭ, баллы	5,87 (5—7)
Средний возраст при начале АЗТ, годы	63,2 (57—67)
Средняя длительность АЗТ, мес	15 (10—23)

является противопоказанием для тестостеронозаместительной терапии. Подобное лечение может быть оправданным у больных, излеченных от РПЖ низкого риска (стадия pT2, исходный уровень ПСА < 10 нг/мл, сумма баллов по Глисона < 7) с проявлениями возрастного гипогонадизма, если в течение как минимум одного года после операции нет признаков биохимического прогрессирования опухоли. Перед началом АЗТ целесообразно получить информированное согласие пациента на ее проведение, а мониторинг за больным, получающим такое лечение, должен осуществляться достаточно часто. Так, P. Agarwal и соавт. [5] рекомендуют обследовать пациентов каждые 1—2 мес в течение первого года, а затем 1 раз в 5—6 мес. Препараты тестостерона должны использоваться в минимальной дозе, обеспечивающей поддержание эугонадного уровня. При использовании трансдермальных препаратов определение концентрации сывороточного тестостерона проводят через 3—12 ч после нанесения геля, а при инъекционном введении — перед очередной инъекцией [4]. При фиксации повышения уровня ПСА АЗТ следует прекратить и обследовать пациента на предмет возможного рецидива РПЖ.

Следует отметить также, что проведенный анализ был ретроспективным, не осуществлялась рандомизация больных, не использовалось плацебо, а количество наблюдений было небольшим (в том числе для оценки выраженности побочных эффектов тестостеронозаместительной терапии).

Таблица 3. Динамика уровней общего тестостерона, ПСА и выраженности симптомов по шкале AMS до и после проведения АЗТ

Показатель	До АЗТ	После АЗТ
Средний уровень общего тестостерона, нмоль/л	6,5 (5,3—7,8)	19,2* (16,0—24,4)
Средний уровень общего ПСА, нг/мл	0,041 (0,001—0,1)	0,055 (0,005—0,12)
Средняя выраженность симптомов по шкале AMS, баллы	40,4 (28—52)	20,8* (16—24)

Примечание. * $p < 0,01$ по сравнению с показателем до АЗТ.

Заключение

Полученные данные наблюдения и лечения 16 пациентов позволяют сделать предварительный вывод о том, что у больных, хирургически излеченных от РПЖ и имеющих клинические и биохимические проявления возрастного гипогонадизма при условии строгого отбора пациентов и тщательного наблюдения за ними возможно проведение АЗТ с хорошим результатом. Вместе с тем число больных и сроки на-

блюдения в нашем и других подобных исследованиях невелики, и формулирование руководств по этому достаточно спорному вопросу возможно только после проведения мультицентровых рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследований. Поэтому в настоящее время решение о проведении АЗТ пациентам с успешно пролеченным РПЖ и проявлениями возрастного гипогонадизма рекомендуем принимать в каждом случае индивидуально.

Литература

1. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517—523.
2. Slater S., Oliver R.T. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431—9.
3. McConnell J., Denis L., Akaza H. et al. Prostate cancer. Chapter 9. Androgen therapy in men at risk for prostate disease. 2006. p. 360—2.
4. Kaufman J.M., Graydon R.J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172:920—2.
5. Agarwal P.K., Oefelein M.G. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:533—6.
6. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482—92.
7. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50:935—9.
8. Пушкарь Д.Ю., Серафимов А.С. Андрогензаместительная терапия и состояние предстательной железы. *Фарматека* 2006;15:62—5.
9. Tubaro A. Testosterone and prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:293—5.
10. Rhoden E., Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk of prostate cancer: results of 1 year treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348—51.
11. Hoffman M.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000;163:824—7.
12. Massengill J.C., Sun L., Moul J.W. et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:1670—5.

Сравнительный анализ результатов монотерапии бикалутамидом и кастрации у больных неметастатическим местно-распространенным раком предстательной железы при сроке наблюдения 6,3 года

P. Iversen, C.J. Tyrrel, A.V. Kaisary, J.B. Anderson, H. van Poppel, T.L.J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carrol, I. Melezinek

Статья впервые опубликована в J. Urol. Vol. 164, 1579—1582, November 2000.

ANALYSIS OF RESULTS OF BICALUTAMIDE MONOTHERAPY VERSUS CASTRATION IN PATIENTS WITH NON-METASTATIC LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER DURING 6.3-YEAR FOLLOW-UP

P. Iversen, C.J. Tyrrel, A.V. Kaisary, J.B. Anderson, H. van Poppel, T.L.J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carrol, I. Melezinek

Objective. Monotherapy with nonsteroid antiandrogens may be used in a number of patients with advanced prostate cancer (PC). We present the results of analysis of survival and safety of treatment in patients with nonmetastatic (M0) locally advanced PC treated with bicalutamide, 150 mg, or castrated in two studies.

Materials and methods: These were pooled data of two open-labeled multicenter studies of the identical design. The patients with PC (T3—4) were randomized to treatment with bicalutamide, 150 mg/day or castration (bilateral orchiectomy or goserelin acetate, 3.6 mg, once every 28 days) in a ratio of 2:1.

Results: 480 patients with locally advanced PC were randomized. During a median follow-up of 6.3 years, mortality was 56%. There were significant differences in overall survival (relative risk 1.05; the upper 95% CI 1.31; $p=0.70$) and in interval before progression (1.20; 1.45; $p=0.11$) between both groups. Bicalutamide therapy was ascertained to have an advantage in two life quality indices: sexual function ($p=0.029$) and physical capacities ($p=0.046$). The most common adverse reactions were hot flushes in the castration group and breast pain and gynecomastia in the bicalutamide group. The frequency of other side effects of the therapy was low. Bicalutamide was well tolerated. The drug used during the study had to be discontinued due to adverse reactions only in several cases. There were no new problems associated with the safety of bicalutamide therapy during a long-term follow-up.

Conclusion: Monotherapy with bicalutamide in a dose of 150 mg is an attractive alternative to castration in patients with locally advanced PC in whom hormonal treatment is indicated.