

Abstract

M. P. Melnychuk,

*State Institution Of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department
5, Verkhnia St., 5, Kyiv, Ukraine,
01014*

EFFECTIVENESS OF 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF PERIPHERAL PROSTATE ZONE

Prostate intraepithelial neoplasia (PIN) is a widespread pathologic state, which in 16–25 % cases leads to prostate cancer (PC). Today specific operative and medicated methods of PIN treatment are not developed. The aim of PIN treatment represents at the same time cancer prevention. 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride is routinely used in benign prostate hyperplasia treatment.

In last decade a lot of investigations are directed to study role of different medical supplies in PC prevention. Previous investigations had controversial results due to different approaches and patients number.

The article is about use of 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride in patients with PIN of peripheral prostate zone.

Purpose. To determine role of 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride in patients with PIN of peripheral prostate zone.

Materials and methods. The results of examination of 93 patients with PIN were assessed. According to the aim of the study all patients were divided into two groups: dynamic follow-up (1 group, n = 57) and dutasteride (2 group, n = 36). Dutasteride was used 0.5 mg a day within 1 year. Follow-up period lasted 3 years. Transrectal prostate biopsies guided by ultrasound were performed every 6 months.

Discussion. There was a difference in PC detection rate between two groups of patients. Among patients with peripheral zone PIN 29 prostate cancer cases were determined, that was 31.2 % of all patients. In the 1 group without treatment the frequency of PC counted 42.1 % including 8.3 % of PC in IV stage and 12.5 % of PC in III stage. In the 2 group with Dutasteride treatment the rate of PC was 13.9 % and no cases of PC in IV stage were detected during 3 year follow-up.

This is an evidence of high clinical value of 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride in patients with PIN of peripheral prostate zone.

Further study is required to stratify all PIN patients into groups of high malignisation risk in order to perform detailed examination and treatment.

Keywords: prostate intraepithelial neoplasia, 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride, prostate cancer.

Corresponding author: maksymmelnichuk1980@gmail.com

Резюме**М. П. Мельничук,**

Державна наукова установа
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної ме-
дицини» Державного управління
справами, вул. Верхня 5, 01014,
м. Київ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗИ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ПРОСТАТИЧНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ЗОНИ ПРОСТАТИ

Стаття стосується проблеми лікування простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН). Вивчено можливості використання інгібітору 5-альфа-редуктази Дутастериду у 93 пацієнтів з ПІН периферичної зони простати, які були поділені на 2 групи. Пацієнти 1 групи не отримували спеціального лікування. Пацієнти 2 групи отримували Дутастерид впродовж 1 року. З метою ефективності лікування вивчалася частота малігнізації ПІН та виявлення раку передміхурової залози впродовж 3-річного періоду спостереження.

Одержані дані показали, що частота РПЗ у пацієнтів 1 групи дослідження становила 42,1 %. При цьому у 8,3 % виявлено РПЗ IV стадії, у 12,5 % діагностовано РПЗ III стадії. Серед пацієнтів 2 групи дослідження частота малігнізації становила 13,9 %. При цьому у групі пацієнтів, які приймали Дутастерид, не було виявлено РПЗ IV стадії, а РПЗ III стадії – лише 1 випадок.

Одержані дані свідчать про високу клінічну ефективність Дутастериду у пацієнтів з ПІН периферичної зони простати. Використання Дутастериду призводить до зменшення частоти РПЗ на 28,2 % та зменшує частоту виявлення РПЗ III-IV стадій. Перспективним є виокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленим обстеженням, біопсією простати та розробленням терапевтичних заходів.

Ключові слова: простатична інтраепітеліальна неоплазія, інгібітор 5-альфа-редуктази Дутастерид, рак передміхурової залози.

Резюме**М. П. Мельничук,**

Государственное научное учре-
ждение «Научно-практический
центр профилактической и кли-
нической медицины» Государ-
ственного управления делами,
ул. Верхняя 5, г. Киев, Украина,
01014

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЗОНЫ ПРОСТАТЫ

Статья посвящена проблеме лечения простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Изучены возможности использования ингибитора 5-альфа-редуктазы Дутастерида у 93 пациентов с ПИН периферической зоны простаты, которые были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы не получали специального лечения. Пациенты 2 группы получали Дутастерид в течение 1 года. С целью определения эффективности лечения изучалась частота малигнизации ПИН и выявление рака предстательной железы в течение 3-летнего периода наблюдения.

Полученные данные показали, что частота РПЖ у пациентов 1 группы исследования составляла 42,1 %. При этом у 8,3 % выявлен РПЖ IV стадии, у 12,5 % диагностирован РПЖ III стадии. Среди пациентов 2 группы исследования частота малигнизации составила 13,9 %. При этом в группе пациентов, которые принимали Дутастерид, не выявлено РПЖ IV стадии, а РПЖ III стадии – только 1 случай.

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности Дутастерида у пациентов с ПИН периферической зоны простаты. Применение Дутастерида приводит к уменьшению

частоты РПЖ на 28,2 % и уменьшает частоту выявления РПЖ III-IV стадий. Перспективным является выделение среди больных с ПИН группы повышенного риска развития аденокарциномы с последующим углубленным обследованием, биопсией простаты и разработкой терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: простатическая интраэпителиальная неоплазия, ингибитор 5-альфа-редуктазы Дутастерид, рак предстательной железы.

Автор, відповідальний за листування: maksymmelnychuk1980@gmail.com

Вступ

Медичне та соціальне значення простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПИН) визначається її широкою розповсюдженістю, а також патогенетичним та клінічним зв'язком з раком передміхурової залози (РПЗ). В Україні, як і загалом у світі, впродовж останніх 10 років відзначається стійка тенденція до росту як захворюваності, так і смертності від РПЗ. У 2016 р. в Україні показник захворюваності чоловіків становив 26,2 на 100 тис. населення, а смертності – 11,6 на 100 тис. населення [1].

Основним шляхом зменшення смертності від РПЗ є не тільки рання діагностика та застосування сучасних методів лікування раку, а й своєчасне виявлення передракових станів, а саме простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПИН). При цьому звертає на себе увагу відсутність спільної думки як практичних лікарів, так і науковців з приводу подальшого діагностичного алгоритму та прогнозування клінічного перебігу у пацієнтів з ПИН [2]. Питання лікування пацієнтів, у яких виявлено ПИН є актуальною та невизначеною проблемою через відсутність досліджень, проведених з аналізом достатньої кількості спостережень для формулювання статистично обґрунтованих висновків. Запропоновані деякими авторами методи лікування хворих з ПИН (використання антиандрогенів, інгібіторів 5-альфа-редуктази, препаратів селену, рослинного походження) мають значні розбіжності в оцінці власної ефективності [3, 4, 5, 6]. Деякі дослідники вважають недоцільними терапевтичні заходи у пацієнтів з ПИН, вважаючи, що дана патологія має невелике клінічне значення та не загрожує життю пацієнта. В той же час існують дослідження, які підтверджують ефективність застосування препаратів різних фармакотерапевтичних груп при ПИН [7]. Наукову та практичну цінність таких досліджень

обмежує як невелика кількість пацієнтів, залучених до даних досліджень, так і відсутність віддалених результатів лікування.

На теперішній час у світі проведено декілька великих клінічних досліджень, які стосувалися хіміопрофілактики РПЗ. Як правило контингентом дослідження є практично здорові чоловіки скринінгової групи, або пацієнти з підвищеним ПСА та наявністю ДГПЗ. Використання препаратів інгібіторів 5-альфа-редуктази з метою профілактики РПЗ впродовж останніх років є предметом дискусії науковців, основою для якої є одержані дані двох великих рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень – The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) з використанням фінастериду та Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) з використанням дутастериду. Висновки даних досліджень піддають сумніву доцільність використання інгібіторів 5α-редуктази у рутинній практиці [8, 9, 10]. В той же час результати використання інгібіторів 5α-редуктази саме у пацієнтів з ПИН не представлені у вигляді окремого аналізу [11, 12]. Враховуючи роль ПИН у канцерогенезі, актуальним є вивчення впливу Дутастериду на злоякісну трансформацію передпухлинного стану, оскільки саме такі пацієнти представляють собою цільову групу ризику розвитку РПЗ, в т.ч. у пізніх стадіях.

Мета. Вивчити ефективність застосування інгібітору 5-альфаредуктази Дутастериду у лікуванні пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією периферичної зони простати.

Матеріали і методи. До дослідження увійшли 93 пацієнти з ПИН периферичної зони простати віком від 49 до 77 років (середній вік $65,8 \pm 1,3$ років), які знаходилися на лікуванні в центрі малоінвазивної хірургії ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС та в урологічному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні за період

з лютого 2009 р. до травня 2014 р. Діагноз був встановлений після трансректальної біопсії ПЗ, показами до якої була підозра на РПЗ (підвищений рівень ПСА, дані УЗД, дані пальцевого ректального дослідження). Усі пацієнти були розподілені на дві групи дослідження. Хворі першої групи (57 пацієнтів) перебували під динамічним наглядом, не отримуючи спеціального лікування. Хворі другої групи дослідження (36 пацієнтів) лікувалися з використанням препарату групи інгібіторів 5-альфа-редуктази Дутастериду в режимі 0,5 мг на добу впродовж 1 року.

Результати лікування пацієнтів з ПН периферичної зони простати оцінювалися впродовж 3-річного періоду спостереження шляхом аналізу частоти виявлення РПЗ та стадії, на якій було виявлено РПЗ. Повторні біопсії виконувалися впродовж 3-річного періоду спостереження з інтервалом 6 міс. Повторні біопсії були плановими, які виконувалися для оцінки стану тканини простати, виявлення ПН та РПЗ. Показами до позапланових повторних біопсій були погіршення клінічного

стану пацієнта, даних об'єктивного дослідження (пальцевий ректальний огляд), підвищення рівня ПСА (у пацієнтів, які приймали Дутастерид враховували, що одним з ефектів препарату є зниження рівня загального ПСА приблизно на 50 %), поява додаткових змін під час пальцевого ректального обстеження, виявлення підозрілих змін на УЗД та МРТ.

Результати. Серед усіх 93 пацієнтів з ПН периферичної зони впродовж 3-річного періоду спостереження виявлено 29 випадків РПЗ. При цьому 24 випадки РПЗ діагностовано серед хворих, які не отримували лікування Дутастеридом (група 1) та 5 випадків РПЗ у чоловіків, які приймали Дутастерид (група 2). Частка осіб, у яких виявлено аденокарциному простати, у пацієнтів групи 1 становила 42,1 %, а у хворих групи 2 – 13,9 %. Отже, частота виявлення РПЗ у пацієнтів з розташуванням ПН у периферичній зоні ПЗ, які отримували терапію Дутастеридом, була на 28,2 % меншою, ніж у хворих, які не отримували спеціального лікування після встановлення діагнозу ПН ($p < 0,05$).

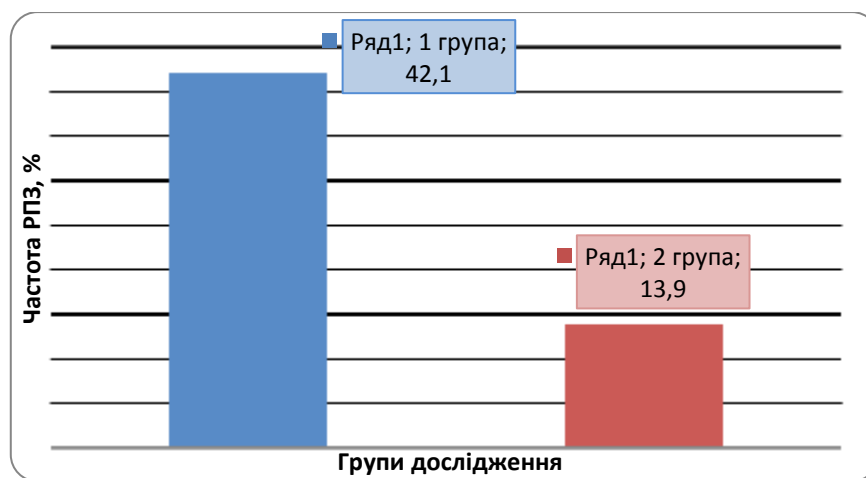


Рисунок 1 – Частота виявлення РПЗ залежно від прийому Дутастериду

Особлива увага була приділена характеристикам діагностованих випадків РПЗ, насамперед стосовно стадій, на яких вони були виявлені. Так, серед 29 пацієнтів з ПН периферичної зони, у яких впродовж 3-річного періоду спостереження було виявлено РПЗ, у 10 (34,5 %) випадках діагностовано РПЗ I стадії, у 13 (44,8 %) хворих – РПЗ II стадії, у 4 (13,8 %) осіб – РПЗ III стадії та у 2 (6,7 %) пацієнтів виявлено аденокарциному простати у IV стадії з метастазами у кістки скелету. Звертає на себе увагу розподіл пацієнтів з РПЗ

III-IV стадій в залежності від прийому Дутастериду. При порівнянні постадійного розподілу виявлених випадків РПЗ між пацієнтами першої та другої груп дослідження встановлено, що серед пацієнтів з ПН периферичної зони, які приймали Дутастерид, не виявлено випадків РПЗ IV стадії та діагностовано 1 випадок РПЗ III стадії, в той час коли у підгрупі хворих, які не отримували спеціального лікування, виявлено 2 випадки РПЗ IV стадії та 3 випадки РПЗ III стадії (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл виявлених випадків РПЗ у пацієнтів з ПНН периферичної зони за стадіями

Пацієнти з ПНН периферичної зони	РПЗ I стадії	РПЗ II стадії	РПЗ III стадії	РПЗ IV стадії
1 група	8	11	3	2
2 група	2	2	1	0
Разом	10 (34,5 %)	13 (44,8 %)	4 (13,8 %)	2 (6,7 %)

Отже, частота виявлення РПЗ III-IV стадій у пацієнтів з локалізацією ПНН у периферичній зоні, які отримували лікування у вигляді Дутастериду, була на 80 % меншою, ніж серед хворих, які не отримували Дутастерид ($p < 0,05$).

Аналіз частоти виявлення РПЗ у пацієнтів з розташуванням ПНН у периферичній зоні мав за мету виявлення ефективності застосування препарату Дутастерид порівняно із групою спостереження у пацієнтів з ПНН. Одержані дані свідчать про те, що застосування інгібітору 5-альфа-редуктази Дутастериду в режимі 0,5 мг на добу впродовж 1 року у пацієнтів з ПНН є патогенетично та клінічно обґрунтованим та зменшує ризик виявлення РПЗ при подальшому спостереженні. Окрім того, у пацієнтів з ПНН периферичної зони, які приймали Дутастерид, зміню-

валася структура постадійного розподілу виявлених випадків РПЗ, а саме зменшувався ризик виявлення РПЗ III-IV стадій.

Очевидно, що пацієнти з ПНН представляють собою неоднорідну групу та відрізняються за такими параметрами як ступінь ПНН (низький або високий), локалізація ПНН (периферична або центральна зона), поширеність (виявлення ПНН в одному або кількох стовпчиках тканини, в одній або в обох частках простати), імуногістохімічний профіль. Задачами подальших досліджень є виявлення кореляційного зв'язку між вказаними факторами та частотою РПЗ, а також встановлення серед пацієнтів з ПНН групи ризику злоякісної трансформації передпухлинних станів, які потребують додаткового обстеження та спеціального лікування.

Висновки

1. ПНН периферичної зони простати є передпухлинним станом, який за відсутності лікування у 42,1 % випадків трансформується у РПЗ впродовж 3-річного періоду спостереження.

2. Частота виявлення РПЗ IV стадії у па-

цієнтів з ПНН периферичної зони простати, які не отримують лікування становить 8,3 %.

3. Застосування Дутастериду у пацієнтів з ПНН периферичної зони простати зменшує частоту РПЗ на 28,2 % та зменшує кількість виявлених випадків РПЗ III-IV стадій.

References (список літератури)

- Heidenreich A, Abrahamsson P, Artibani W, Catto J. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013; 64(3):347-354.
- Haffner M, Barbieri C. Shifting paradigms for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *European Urology.* 2016;69(5):831-33.
- Montironi R, Modena A, Ciccarese C, Iacovelli R, Brunelli M, Fiorentino M. Immune Checkpoint Inhibitors and Prostate Cancer: A New Frontier? *Oncol Rev.* 2016; 15(10):287-293.
- Attard G, Parker C, Eeles R. Prostate cancer. *Lancet.* 2016; 387:70-82.
- Sandhu G, Nepple K, Tanagho Y, Andriole G. Prostate cancer chemoprevention. *Semin Oncol.* 2013; 40(3):276-285.
- Bosland M. Is there a future for chemoprevention of prostate cancer. *Cancer Prevention Research.* 2016; 10:1940-1946.
- Thompson I, Goodman P, Tangen C. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013; 369:603
- Rajendra A. Current paradigms of cancer chemoprevention. *Turkish Journal of Biology.* 2014; 38:839-847.

9. Vemana G, Hamilton R, Andriole G, Freedland S. Chemoprevention of Prostate Cancer. *Annual Review of Medicine*. 2014; 65:111-123.
10. Benetou V, Laggiou A, Laggiou P. Chemoprevention of cancer: current evidence and future prospects. *Research*. 2015; 10:916-926.
11. Taneja S, Morton R. Prostate cancer diagnosis among men with isolated high-grade intraepithelial neoplasia enrolled onto a 3-year prospective phase III clinical trial of oral toremifene. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31:523-29.
12. Kang C, Xiangnan L, Yabing D, Xiance T, Seiji A, Yiwei G, Ying X, Han X, Yue Z, Wang M, Tengfei Z. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget*. 2017; 30: 36674–36684.

(received 11.01.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 11.01.2019, опубліковано 29.03.2019)