

# Використання фінастериду у хворих на гіперплазію передміхурової залози в поєднанні з простатичною інтраепітеліальною неоплазією

Ю.М. Бондаренко, В.О. Рудаков, В.С. Недельчев, Р.В. Гуц, А.П. Барсук, О.В. Гармашова  
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У 16–25% чоловіків, яким виконували біопсію передміхурової залози, при патоморфологічному дослідженні біоптату можуть бути виявлені незлоякісні зміни залозистого епітелію, що вважається станом з підвищеним ризиком розвитку раку передміхурової залози (ПЗ) у пацієнта і в зв'язку з цим вимагають проведення повторної біопсії. До таких знахідок відноситься атипова дрібноацинарна проліферація (ASAP) і простатична інтраепітеліальна неоплазія високого ступеня (HGPIIN). У першому випадку в препараті виявляються дрібні проліферувальні ацинуси, що викликають підозру на аденокарциному (може спостерігатися ядерна атипія, відсутність базальних клітин і інші ознаки порушення диференціювання). Термін ASAP (atypicalsmallacinarproliferation) значно поширений за кордоном, однак вітчизняні патоморфологи досить рідко встановлюють такий діагноз за результатами біопсії. Відразу підкреслимо, що ASAP не є передраковим станом, а свідчить лише про неясність діагнозу, тобто патолог не може з упевненістю сказати, чи відповідає спостережувана картина аденокарциноми або доброякісної гіперплазії. У зв'язку з цим при отриманні діагнозу ASAP рекомендується використання імуногістохімічних методів аналізу біоптатів. За літературними даними атипова дрібноацинарна проліферація асоціюється з раком приблизно в 50% випадків при повторній біопсії, причому локалізація аденокарциноми в більшості випадків відповідає ділянці виявленої раніше атипії. Тому протягом 3–4 міс після першої біопсії рекомендується провести повторну біопсію за розширеною схемою, причому для підвищення діагностичної цінності ребіопсії рекомендується брати додаткові проби з ділянки атипії. Якщо при повторній біопсії рак не виявлено, показано ретельне спостереження з періодичним вимірюванням рівня простатичного специфічного антигену, проведенням пальцевого ректального дослідження і повторної біопсії (відомо, втім, що проведення двох повторних біопсій після початкової достатньо для діагностики переважної більшості пухлин ПЗ). Діагноз PIN означає, що в біоптаті виявлено залози, ацинуси і протоки яких вистелені атиповими клітинами, проте присутній інтактний базальний шар, що відрізняє PIN від аденокарциноми. Вважається, що PIN – це передраковий стан, що може мати високий або низький ступінь залежно від спектра та вираженості спостережуваних неопластичних змін. Дослідження минулих років свідчать, що при PIN високого ступеня в 30–50% виявляють рак ПЗ під час ребіопсії, однак більш сучасні роботи, що включають дані розширених біопсій, свідчать про те, що ризик все ж не настільки високий і становить приблизно 10–20%. Відповідно до рекомендацій NCCN у разі виявлення PIN високого ступеня після стандартної секстантної біопсії (або біопсії з кількістю взятих проб менше 10) необхідно через 3 міс провести повторну

біопсію за розширеною методикою (10 і більше біоптатів). Якщо ж з самого початку була проведена розширена біопсія, хворому слід провести повторну біопсію через 3–6 міс з використанням розширеної або сатураційної методики.

У тих випадках, коли при оцінці зрізів, забарвлених гематоксилін-еозином, неможливо зробити остаточний висновок, чи відповідає картина злоякісному ураженню, чи ні, патологи можуть провести імуногістохімічне дослідження. До найбільш часто використовуваних імуногістохімічних маркерів, що дозволяють відрізнити злоякісні клітини від доброякісних, відносяться антитіла до цитокератину 5 і 14, білка P63 і альфаметилацилкоензим А-рацемазе (AMACR). Позитивне забарвлення тканини на цитокератини 5 і 14 і білок P63, які постійно експресуються базальними клітинами нормального епітелію ПЗ (а також при доброякісній гіперплазії ПЗ (ДГПЗ), атрофії і PIN високого ступеня), свідчить про відсутність злоякісного ураження. Навпаки, AMACR в більшості випадків має гіперекспресію клітинами раку ПЗ, тому позитивне забарвлення тканини антитілами до цього ферменту свідчить про наявність раку.

Останнім часом все більший інтерес викликає тема хіміопрофілактики раку ПЗ (РПЖ), під якою розуміють використання препаратів, які уповільнюють прогресування, що спричинюють реверсію або інгібіцію процесів канцерогенезу з метою зниження ризику розвитку інвазивного або клінічно значущого раку. Цьому є низка передумов. РПЖ характеризується великою і постійно зростаючою поширеністю, тривалим латентним перебігом, недостатністю скринінгу, високою смертністю. У багатьох чоловіків, померлих з інших причин, при автопсії знаходять мікроскопічні вогнища РПЖ. Частота виявлення «латентних» пухлин зростає з кожною декадою життя і складає від 5–14% після 50 років до 40–80% у осіб старше 90 років. У більшості епітеліальних тканин, включаючи ПЗ, з часом спостерігається низка генетичних порушень, специфічних і більш загальних, включаючи наростаючу втрату гетерозиготності (LOH) або ампліфікацію. Ці процеси призводять до втрати контролю за функціями клітини, зміни клітинного і тканинного фенотипу від нормальної тканинної структури до PIN, поверхневого і, нарешті, інвазивного раку. Ці тканинні трансформації в ПЗ перебігають протягом тривалого часу: PIN для розвитку потрібно не менше 20 років. Термін від виникнення PIN до раннього латентного раку становить 10 років і більше, а клінічно значуща карцинома після цього іноді може не визначатися ще від 3 до 15 років. Вид хіміопрофілактики залежить від особливостей канцерогенезу. Її ефективність буде вище в разі повільного розвитку канцерогенезу на його початковому етапі, коли механізми клітинного контролю ще не порушені і існує більше число мішеней для впливу, ніж при

інвазивному раку. Хіміопрофілактика довготривалий процес і іноді можна порівняти з тривалістю життя. У зв'язку з цим засоби, що застосовуються, повинні бути мінімально токсичні. З моменту, коли канцерогенез стає прогресивним, потенційна користь від хіміопрофілактики зростає пропорційно ступеню прогресії. Вважається, що оцінювання ефективності хіміопрофілактичних засобів найбільш доцільно проводити на групах населення, які належать до категорій підвищеного ризику: з раком або передраковими станами в анамнезі. У разі РПЖ найбільш привабливою мішенню є пацієнти з HGPIN. Кінцева мета лікування – регресія PIN і зниження захворюваності РПЖ.

Серед безлічі засобів, запропонованих для запобігання РПЖ, фінастерид посідає особливе місце. Це пов'язано з його виборчим інгібуванням  $5\alpha$ -P 2-го типу, оскільки збільшення ПЗ, розвиток ДГПЗ і РПЖ залежать від обміну ДГТ. Крім того, встановлено, що у чоловіків з генетичним дефіцитом  $5\alpha$ -P 2-го типу не виникає ДГПЗ і РПЖ. Результати дослідження PLESS свідчать, що фінастерид призводить до зменшення об'єму залози в результаті атрофії простатичного епітелію на 20–30% і зниження рівня ПСА приблизно на 50%. Морфологічні ефекти фінастериду вивчали в основному в експерименті або в невеликих клінічних дослідженнях. У літературі описано лише декілька клініко-морфологічних досліджень тканини ПЗ у хворих, які лікувалися фінастеридом з приводу ДГПЗ. В одному з перших – L.S. Mark і співавтори (1997) При повторних біопсіях було встановлено, що 6-місячна терапія фінастеридом (5 мг/добу) приблизно на 50% зменшує частку епітеліальної тканини в ПЗ і збільшує стромально-епітеліальне співвідношення, переважно в транзиторній зоні. Була виявлена кореляція між морфологічними змінами, динамікою симптомів і уродинамічними показниками [1]. Пізніше ці самі дослідники спостерігали 19 пацієнтів, які отримували фінастерид протягом 24–30 міс. При вивченні біопсійного матеріалу автори встановили, що фінастерид спричинює достовірну інволюцію простатичного епітелію, яка триває протягом багатьох місяців лікування, навіть після клінічної стабілізації. Морфометричний аналіз засвідчив, що препарат діє однаково на епітелій периферичної та центральної зон ПЗ.

F.C. Lowe і співавтори (2003) у контрольованому клініко-морфологічному дослідженні, в ході якого 31 хворий на аденому ПЖ (АПЖ) протягом 24 тиж отримували фінастерид або плацебо, використовуючи специфічні антитіла (MIB-1 до K-67) виявили, що активний препарат у всіх пацієнтів демонстрував виражену достовірну інгібіцію  $5\alpha$ -P 2-го типу в 100 разів і більше ( $p=0,001$ ) і  $5\alpha$ -P 1-го типу – приблизно в 5 разів ( $p=0,005$ ). Не було зареєстровано різниці в ступені проліферації епітелію в групах фінастериду і плацебо. Однак проліферація була достовірно виражена більше у випадках, коли в тканині ПЗ гістологічно визначалося активне запалення [2].

Узагальнюючи дані морфологічних досліджень фінастериду при ДГПЗ, слід зазначити, що в них підтверджено вплив препарату на розвиток атрофічних процесів як у залозистій, так і в стромальній тканині ПЗ, причому в першому випадку зміни виявляються вже через 3, а в другому – через 6 міс лікування. У той самий час прямих досліджень, які вивчали вплив фінастериду на тканину ПЗ у пацієнтів з ДГПЗ і PIN у доступній літературі нами не виявлено.

Ведення хворих після виявлення у них PIN залишається багато в чому спірним питанням. Вважають, що

чоловіки з PIN високого ступеня повинні регулярно проходити обстеження з визначенням концентрації ПСА та повторною біопсією з метою раннього виявлення раку, оскільки існує досить висока потенційна ймовірність наявності у них латентного раку ПЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

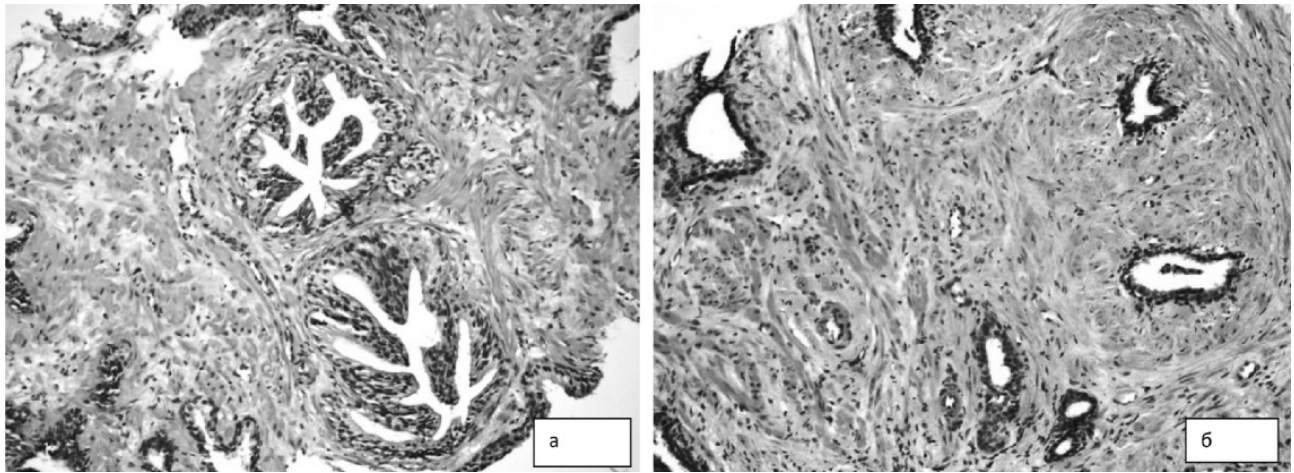
Нами було проведено клініко-морфологічне дослідження впливу фінастериду (Пенестер, Zentiva) на тканину ПЗ у хворих на ДГПЗ і PIN з метою з'ясування можливості застосування препарату для хіміопрофілактики РПЖ Проаналізовано результати спостереження за 38 хворими на ДГПЗ, які протягом 4 міс отримували фінастерид (Пенестер, Zentiva) (5 мг/добу) і за 16 пацієнтами з аналогічним захворюванням, які перебували під динамічним контролем (група порівняння). Середній вік пацієнтів, які склали основну групу, був  $64,4\pm 6,8$  року. Контрольну групу склали пацієнти у віці  $63,7\pm 11,34$  року. У пацієнтів обох груп був зареєстрований підвищений рівень ПСА сироватки крові до  $12,3\pm 6,34$  нг/мл в основній групі і до  $9,8\pm 3,35$  нг/мл – у контрольній. Середній об'єм ПЗ складав  $64,45\pm 24,32$  см<sup>3</sup> і  $71,23\pm 25,32$  см<sup>3</sup> відповідно. Основна і контрольні групи достовірно не відрізнялися до початку лікування фінастеридом за показниками і об'ємом ПЗ. Усім пацієнтам до і після лікування виконували мультифокальну біопсію ПЗ під ультразвуковим наведенням. Біопсію брали з 10 точок. Для реєстрації точок забору матеріалу використовували розроблену нами стандартизовану форму. Повторні біопсії намагалися зробити з того самого числа точок і тих самих місць, що і первинні. Основна і контрольні групи достовірно не відрізнялися до початку лікування фінастеридом (Пенестер, Zentiva) за показниками ПСА і обсягом ПЗ.

Ефект фінастериду (Пенестер, Zentiva) на тканину ПЗ оцінювали за впливом на проліферативну активність епітелію, запалення в тканині ПЗ, ступінь метаплазії епітелію, гістологічну форму ДГПЗ, стромально/епітеліальне співвідношення, вплив на частоту PIN високого і низького ступеня.

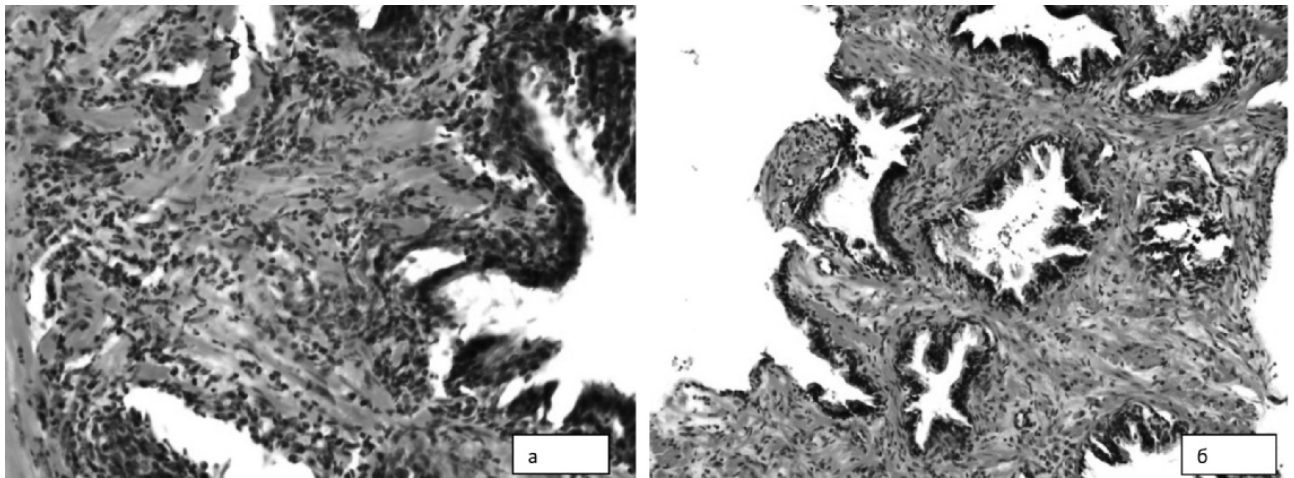
Також оцінювали вплив препарату на клінічні прояви ДГПЗ за шкалою IPSS та визначали об'єм ПЗ.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними дослідження виявлена значна трансформація морфологічної структури ПЗ, що пригнічення проліферативної активності епітелію. Так, відзначено зменшення зон з активною проліферацією простатичного епітелію, на тлі збільшення ділянок, що характеризуються його атрофією. Подібні зміни були виявлені у 33 (88%) учасників дослідження. Нами було зареєстровано, що на тлі вживання фінастериду (Пенестер, Zentiva) стадія зрілості переважаючих проліферативних центрів, присутніх в тканині ПЗ, збільшилася. Вивчення зв'язку цих змін з вихідним рівнем ПСА і обсягом ПЗ не виявило кореляції ознак, що може бути зумовлено невеликою вибіркою. У результаті застосування препарату відзначені істотні зміни тканини ПЗ з точки зору її гістологічної форми, що відображають загальне зменшення обсягу простатичного епітелію на користь стромі (мал. 1). Так, якщо до початку лікування у 27% була виявлена переважно залозиста форма ДГПЗ, у 68% – стромально-залозиста і лише у 5% – стромальна, то через 3 міс лікування стромальна форма займала вже 31%, за рахунок зменшення представництва залозистої до 19%, а стромально-залозистої – до



Мал. 1.  $\times 200$ . Хворий О. Гіперплазія залоз ПЗ (а), збільшення стромального компонента через 3 міс (б)



Мал. 2.  $\times 200$ . Хворий Б. Хронічне продуктивне запалення ПЗ (а), через 3 міс – атрофія простатичних ацинусів та зменшення лімфоцитарної і лейкоцитарної інфільтрації (б)

50%. Як результат достовірно змінилося стромально/епітеліальне співвідношення в тканині ПЗ.

Динаміку запалення тканини ПЗ оцінювали за зміною площі мікропрепаратів, що займають лімфогістіоцитарні інфільтрати. Відзначено статистично достовірне зменшення площі запалення в біоптатах пацієнтів активної групи з 52% до 21% після лікування і ступеня агресивності запалення на 49%, яка розраховувалася як співвідношення лімфоїдних і поліморфно-ядерних лейкоцитів (мал. 2). Цікавим є також виявлення зв'язку між наявністю і вираженістю запалення в тканині ПЗ і фактом виявлення HGPIN.

Статистичне оброблення отриманих даних не дозволило встановити наявність жорсткого зв'язку динаміки PIN з вихідними показниками ПСА, щільності ПСА, стромально-епітеліальних співвідношенням і об'ємом ПЗ.

Слід зазначити, що у 3 пацієнтів, з яких двоє входили в основну, а один – в контрольну групу, за результатами повторної біопсії був виявлений РПЖ, причому в першому випадку показник за Глісоном дорівнював 7 і 6 балам, а в другому – 8. Мала кількість спостережень в нашому випадку не дозволяє робити з цього приводу будь-яких значущих висновків.

Також на тлі вживання фінастериду виявлено достовірне зниження рівня ПСА з  $12,3 \pm 6,34$  нг/мл до  $7,30 \pm 5,42$ . Одночасно було зареєстровано зменшення обсягу ПЗ, в середньому на 20,8% в основній групі. У контрольній групі достовірних змін цих показників не відзначено. Показники IPSS знизилися з 16,2 до 10,5 в основній групі, та в контрольній групі з 16,8 до 14,3, зміни в контрольній групі були за рахунок проведеної протизапальної терапії після біопсії ПЗ.

Фінастерид відноситься до препаратів, широко призначається для лікування ДГПЗ. Патогенетичне обґрунтування місця препарату при лікуванні ДГПЗ пов'язана з його можливістю ефективно інгібувати фермент  $5\alpha$ -редуктазу ( $5\alpha$ -Р), переважно 2-го типу, відповідальний за трансформацію тестостерона в  $5\alpha$ -дигідротестостерон (ДГТ).

Відомо, що  $5\alpha$ -Р існує в 2 ізоформах, кожна з яких кодується окремими генами [3]. У ПЗ 90% тестостерону за участі  $5\alpha$ -Р перетворюється на ДГТ [4]. У цьому процесі більшою мірою бере участь  $5\alpha$ -Р 2-го типу, хоча вплив ферменту 1-го типу також доведено, що фінастерид, конкурентно інгібуючи  $5\alpha$ -Р 2-го типу, знижує рівень ДГТ в сироватці крові приблизно на 60–70% і в ПЗ – на 85–90%. Одночасно інтрапростатична концентрація тес-



тостерону може збільшитися [5]. Під впливом препарату в тканині ПЗ активізуються процеси апоптозу, розвивається атрофія епітелію і меншою мірою стромы, в результаті чого ПЗ зменшується в об'ємі. Установлено механізм впливу фінастериду на патогенез ДГПЗ через фактори зростання:

- специфічний вплив препарату на сигнальну систему TGF $\beta$ , яка здійснює інгібуючу дію на проліферацію тканини ПЗ, призводить до залозистої атрофії і стимулює процес клітинної смерті (апоптоз);

- достовірне зниження внутрішньопростатичних рівнів ДГТ і EGF, переважно в періуретральній зоні;

- зменшення присутності bFGF в стромі ПЗ хворих аденомою ПЗ (АПЗ) [6–7].

Цим зумовлений клінічний ефект фінастериду. Довгострокова ефективність і безпека фінастериду підтверджена низкою масштабних контрольованих клінічних досліджень. Мета-аналіз P. Boyle і співавторів (1996) узагальнює понад 2600 спостережень за пацієнтами, що отримували препарат з приводу гіперплазії ПЗ, а також роботи J.T. Andersen і співавторів (1997), J.D. McConnell та співавторів (1998), M.J. Marberger (1998) і F.C. Lowe та співавторів (2003) дозволили зробити такі важливі висновки: тривала (більше року) терапія фінастеридом призводить до статистично вірогідного зменшення симптомів (за шкалою AUA/IPSS) в середньому на 4 бали, обсягу ПЗ – на 24%, максимальної швидкості потоку сечі (Q $_{max}$ ) – на 2,9 мл/с; клінічний ефект достовірно вище у пацієнтів з об'ємом ПЗ більше 40 см $^3$  і рівнем простатичного специфічного антигену (ПСА) 1,4 нг/мл і вище; відзначено зниження відносного ризику виникнення гострої затримки сечовипускання на 57–59%; зареєстровано достовірне зменшення відносного ризику оперативного лікування на 36–55%; препарат в цілому добре переноситься, проте в перший рік лікування призводить до зниження лібідо в 6,4%, імпотенції – у 8,1% та зменшення обсягу еякуляту – у 3,7% хворих, що трохи вище, ніж у групі плацебо: 3,4, 3,7, і 0,8% відповідно; при тривалих термінах лікування (більше року), частота побічних явищ зменшується і практично не відрізняється від такої при вживанні плацебо: порушення лібідо – 2,6%, імпотенція – 5,1% [8–12].

Отримані дані свідчать про достовірне зменшення на тлі вживання фінастериду проліферативної активності епітелію у 88% хворих, частоти епітеліальних форм ДГПЗ, випадків метаплазії епітелію і супутньої запальної реакції. Останній факт також має значення для хіміопрофілактики РПЗ в світлі нових даних про вплив хронічного запалення на розвиток пухлини. Крім того, препарат може бути рекомендований пацієнтам із затяжним перебігом хронічного

простатиту. І, нарешті, принципове значення має досягнуте зменшення частоти HGPIN з 73% до 13%, що свідчить про регресії диспластичних процесів у ПЗ на фоні терапії фінастеридом.

## ВИСНОВКИ

Добра переносимість та незначна кількість побічних ефектів фінастериду (Пенестер, Zentiva), дозволяє рекомендувати його для хіміопрофілактики РПЗ у пацієнтів, хворих на ДГПЗ з простатичною інтраепітеліальною неоплазією. Для визначення всіх аспектів впливу фінастериду на тканину ПЗ повинні бути проведені подальші більш розширені та масштабні дослідження з використанням імуногістохімічних досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Marks LS, Partin AW, Gormley GJ et al. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1997; 157 (6): 2171–8.
2. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB et al. Long term 6 year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 791–6.
3. McConnell JD, Wilson JD, George FW et al. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74: 505–08.
4. Russell DW, Wilson JD Steroid 5 alpha-reductase: two genes/ two enzymes. *Ann. Rev. Biochem.*, 1994; 63: 25–61.
5. Geller J. Effect of finasteride, a 5-alpha reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate specific antigen. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; v. 71: 1552–55.
6. Monti S, Sciarra F, Adamo MV et al. Prevalent decrease of the EGF content in the periurethral zone of BPH tissue induced by treatment with finasteride or flutamide. *J Androl*, 1997; 18 (5): 488–94.
7. Saez C, Gonzalez-Baena AC, Japon MA et al. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors FGFR1 and FGFR2 in human benign prostatic hyperplasia treated with finasteride. *Prostate*, 1999, 40 (2), p. 83–8.
8. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398–405.
9. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; 49: 839–45.
10. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 1998; 338: 557–63.
11. Marberger MJ Long term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. The PROWESS Study Group. *Urology* 1998; 51: 677–86.
12. Kadohram N, Karr JP, Murphy GP, Sandberg AA Selective inhibition of prostatic tumor 5 alpha-reductase by a 4-methyl-4-aza steroid. *Cancer res.* 1984; 44: 4947–54.