

Профілактика раку передміхурової залози та роль інгібіторів 5-альфа-редуктази: перспективи та проблеми

В.І. Зайцев

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Огляд присвячений сучасним можливостям профілактики раку передміхурової залози (РПЗ). Найбільш оптимістичні результати були показані при використанні інгібіторів 5 α -редуктази (АРІ). Вони призводять до інгібіції синтезу дигідротестостерону та до зменшення проліферації як доброякісних клітин передміхурової залози, так і злоякісних. Проведені дослідження свідчать про зменшення ризику РПЗ при вживанні АРІ в середньому на 26%. Однак одночасне збільшення частоти виявлення низькодиференційованих пухлин, діагностування малозначущих пухлин та зауваження до дизайну досліджень не дозволило FDA ухвалити профілактику РПЗ як показання до використання АРІ в реальній практиці. Для уточнення дискусійних питань необхідно проведення подальших краще спланованих досліджень.

Ключові слова: профілактика раку передміхурової залози, інгібітори 5 α -редуктази.

Рак передміхурової залози (РПЗ) за середньосвітовими даними посідає третє місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень (а в деяких країнах донедавна він був на першому місці) та шосте – серед найвагоміших причин смерті у чоловіків у всьому світі. За даними Міжнародної агенції з вивчення раку, в 2008 році зареєстровано 899 тис. нових випадків захворювання та 258 тис. смертей. Якщо дана тенденція буде зберігатися, то в 2030 році діагностуватимуться близько 1,7 млн нових випадків та 499 тис. смертей від РПЗ. В Україні згідно з даними бюлетеня Національного канцер-реєстру за останні 10 років відзначається ріст захворюваності на РПЗ на 30%, що зумовлено не тільки біологічними особливостями пухлини в популяції, а є результатом покращання діагностики (запровадження скринінгу за допомогою простатоспецифічного антигену – ПСА): якщо у 2004 році вперше було діагностовано 5986 випадків, то в 2013 році – 7786 нових випадків [1]. Проте рівень виявлення захворювання на початковій стадії (I–II стадія) залишається низьким і становить 43,2% (у 2013 році) у порівнянні з 80–85% у розвинутих країнах. Разом із цим, низький рівень надання спеціалізованого лікування призводить до високої смертності та низького показника п'ятирічної виживаності (при I–II стадії – 66,8%, при III стадії – 41,3%, при IV стадії – 13,8%), тоді як світовий показник при локалізованому РПЗ становить близько 100%, при метастатичному – 28,8%. Щороку близько 18% хворих із уперше встановленим діагнозом РПЗ помирають.

Останні два десятиліття перебіг цього захворювання став більш сприятливим перш за все в результаті активного використання ПСА як маркера діагностики та контролю лікування РПЗ. Консервативне лікування спрямовано на вплив на рівень тестостерону або на блокування рецепторів андрогенів (РА). На жаль, протягом 18–30 міс в абсолютній більшості пацієнтів виникає нечутливість до гормонотерапії, що змушує шукати нові шляхи впливу на РПЗ. У той самий час, велика кількість інформації щодо перебігу РПЗ свідчить, що у певного числа пацієнтів активне лікування не дає переваг у виживанні і ос-

таннями роками все більше пацієнтів лікуються консервативно, у тому числі за допомогою активного спостереження. Дані тенденції призводять до все більшого інтересу щодо можливостей консервативного лікування РПЗ з мінімальними побічними ефектами, а також до можливості його профілактики.

Останнім часом було проведено багато досліджень різного формату з різними субстанціями, які могли б попередити виникнення РПЗ чи зменшити його активність у випадку неагресивного РПЗ, особливо у чоловіків похилого віку.

Найбільш оптимістичні результати виявлені при використанні інгібіторів 5-альфа-редуктази (АРІ). Дані препарати рекомендовані для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), але подальші дослідження свідчать, що інгібіція синтезу дигідротестостерону призводить до зменшення проліферації як доброякісних клітин передміхурової залози, так і злоякісних. Головним спільним моментом для лікування як ДГПЗ, так і РПЗ, є вплив на активність РА, адже жоден із запропонованих досі методів не є адекватним. Тому останнім часом учені шукають можливі комбінації нових та вже відомих препаратів для досягнення тривалого та достатнього за своєю активністю ефекту. У зв'язку з цим спостерігається значне збільшення цікавості до АРІ, як одного з можливих варіантів такого лікування, з проведенням їхнього активного вивчення в даному аспекті. З кінця 90-х років ХХ ст. було опубліковано понад 10 різних досліджень, які більше чи менше стосувалися даної теми. У багатьох дослідженнях було встановлено, що АРІ впливають на тканину передміхурової залози різними шляхами: вони пригнічують внутрішньоклітинні шляхи регуляції метаболізму, ріст та проліферацію клітин передміхурової залози, впливають на апоптоз та зменшують розміри залози.

Отримані дані дозволили в 2008 р. включити в Протоколи лікування РПЗ Американської асоціації урологів та Американського товариства клінічної онкології використання АРІ для профілактики РПЗ. Однак у Протоколах лікування РПЗ за 2012 р. дане положення було видалене в зв'язку з тим, що Комісія з продуктів та ліків (FDA) відхилила дане показання для використання АРІ [2, 3]. Головним аргументом була необхідність більш надійних доказів користі від них та вирішення питання про можливість виникнення низькодиференційованого РПЗ перед тим, як почати широко використовувати дану групу препаратів для профілактики РПЗ у популяції здорових чоловіків.

Першим з крупних досліджень, що досі залишається одним з найбільших, було PCPT (the Prostate Cancer Prevention Trial), що було сплановано саме для вивчення впливу АРІ на розвиток РПЗ [4]. Дослідження тривало 7 років та в ньому брали участь 18 822 пацієнти. Головними критеріями включення була наявність дизуричних розладів, типової для РПЗ картини при ректальному дослідженні та рівень ПСА під час скринінгу менше 3 нг/мл. Головними (приголомшливими) результатами було те, що: серед пацієнтів групи, яка отримувала фінастерид, РПЗ діагностували на 26% рідше, ніж в групі спостереження. У той самий час, РПЗ за шкалою Глісона 7 та вище відзначали

частіше в групі фінастериду (1,8% проти 1,1%). Іншими словами, для попередження одного випадку РПЗ слід було пролікувати 71 здорового пацієнта протягом 7 років. Серед 1000 чоловіків із РПЗ кількість хворих зменшилася би з 60 до 45, одночасно зі збільшенням випадків низькодиференційованого РПЗ з 18 до 21 серед цих пацієнтів.

Отримані дані одразу викликали жваву дискусію, враховуючи важливість теми, та виникла ціла низка зауважень до дизайну та до інтерпретації результатів. Слід брати до уваги, що всі ці пацієнти перебували під активним наглядом, що за загальними даними збільшує частоту виявлення РПЗ приблизно на 48%. Відповідно одразу постало питання, чи були би цифри зменшення РПЗ такими самими серед чоловіків, які не перебували під активним наглядом (а таких абсолютна більшість)? З іншого боку, чи збільшення частоти низькодиференційованого РПЗ реально впливає на показники виживаності пацієнтів, чи це просто статистична знахідка? Інше питання – чи тривале використання АРІ може спричинити вторинні патогістологічні зміни тканин РПЗ, за яких використання звичайних критеріїв за Глісоном не є доцільним (а відповідно і дана градація РПЗ не може бути використана) [4, 5]? Усі ці питання спонукали до подальших досліджень з іншим дизайном.

Наступним крупним дослідженням є REDUCE, в якому брали участь 8231 пацієнт, з яких у 6729 було проведено біопсію передміхурової залози, як мінімум, 1 раз (3305 – із групи дутастериду та 3424 – з групи плацебо). Головною умовою була відсутність ознак РПЗ, а також ПСА 2,5–10 нг/мл (вік 50–60 років) або 3–10 нг/мл (вік старше 60 років). Дослідна група вживала дутастерид по 0,5 мг протягом 4 років, контрольна група – плацебо [6].

Результатом дослідження було зниження ризику РПЗ на 23% в групі фінастериду в порівнянні групою плацебо. В абсолютних цифрах ризик РПЗ зменшився з 24,4% до 18,4% в дослідженні PCPT та з 25,1% до 19,9% в REDUCE. У той самий час, частота діагностування РПЗ високої злоякісності (Глісон 8–10) в групі фінастериду виявилася більшою (1,0% проти 0,5%).

Загалом у цих дослідженнях брали участь 15 789 пацієнтів та 90 000 пацієнто-років. Головним висновком цих досліджень було: використання АРІ зменшує ризик розвитку РПЗ, але пацієнти, проліковані даними препаратами, мають вищий ступінь за шкалою Глісона, що свідчить про більшу злоякісність пухлини.

У той самий час, в обох цих дослідженнях була низка дискутабельних моментів, які не дозволяють беззапечно екстраполювати їхні дані на всіх чоловіків. Перш за все, це стосується планованих неодноразових біопсій, які в реальній клінічній практиці не виконували би в такій кількості. Крім того, біопсії були 10–12-точковими, що теж в реальній практиці не проводять. Є побоювання, що це призвело до надмірного виявлення раку, що є малоактивним та незначним та, можливо, не був би виявлений у даних чоловіків поза дослідженням. Це підтверджується тим, що в обох дослідженнях відзначали відносно велику частоту РПЗ у групі плацебо в порівнянні з даними загальної популяції – на рівні 17%. Подальший аналіз свідчить, що приблизно 25% виявлених РПЗ були незначної активності, тобто могли бути в подальшому нелікованими [4, 5, 7, 8].

Більш детальний аналіз засвідчив, що спостерігався ріст низькодиференційованого РПЗ в групі фінастериду (Глісон 8–10, на 0,7%, відносний ризик – 1,7), що приблизно відповідає результатам попереднього дослідження з дутастеридом (збільшення ризику на 0,5%, відносний ризик – 1,7).

Однак отримані результати були детально проаналізовані за різними параметрами і при цьому було достатньо пояснень таким результатам. Приміром, збільшення діагностування РПЗ пояснювали тим, що зменшення рівня ПСА на 50% може покращити діагностику РПЗ за рахунок збільшення чутливості

зміни цього показника. Крім того, зменшення об'єму передміхурової залози може призвести до більш легкого діагностування РПЗ в групі фінастериду під час біопсії та пальцевому ректальному дослідженні (ПРД). Однак ураховуючи, що абсолютна більшість РПЗ була діагностована при плановій біопсії (56% усіх пацієнтів з раком у дослідженні PCPT та 90% – в REDUCE), такі припущення малоймовірні. Крім того, на вимогу FDA було проведено повторне вивчення гістологічних препаратів з використанням модифікованої шкали Глісона незалежними патологами. Аналіз виявив, що в групі Глісона 7–10 не спостерігалось зменшення ризику РПЗ, а в групі Глісона 8–10 відзначалось збільшення частоти виникнення раку на 0,5%. Більше того, враховуючи дискусію, що виникла, FDA провела свій модифікований статистичний аналіз, враховуючи що низькодиференційованим вважається РПЗ з Глісоном 8–10, на предмет вказаних коментарів. Результат аналізу не підтвердив припущень про можливість більш частого діагностування такого раку за рахунок збільшення «щільності біопсії». Більше того, він показав, що зниження ризику РПЗ спостерігалось здебільшого в групі високодиференційованого РПЗ (Глісон 6 та менше). Більше того, проспективний аналіз дослідження REDUCE показав, що 80% такого раку відноситься до РПЗ дуже низького ризику, які навряд чи клінічно проявились би протягом життя, і які відповідно не слід лікувати.

Цікаво, що вже після проведеного дослідження REDUCE було продовжено спостереження за пацієнтами протягом двох років і ці дані були опубліковані тільки минулого року. Усього 2751 пацієнта наглядали протягом цього періоду. Головною метою був аналіз діагностування нових випадків РПЗ та аналіз їх за шкалою Глісона. При цьому вже не було запланованих біопсій, останні проводили відповідно до загальних стандартів клінічної практики. Головним результатом було більш часте діагностування РПЗ в групі фінастериду у порівнянні з групою плацебо (14 проти 7 випадків). Жодного випадку низькодиференційованого РПЗ виявлено не було. Різниця між групами щодо побічних ефектів також не спостерігалось [8].

У більш новому дослідженні REDEEM (Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management) було обстежено 304 пацієнти з прогностично малоактивним РПЗ (пухлина невеликого об'єму та Глісон 5–6). Пацієнти отримували дутастерид або плацебо (1:1) протягом 3 років. Головним критерієм був початок активного лікування РПЗ або прогресія злоякісності пухлини за результатами повторної біопсії. Результати встановили, що ризик прогресії РПЗ в групі дутастериду був вірогідно меншим (38% пацієнтів проти 49%, $p=0,009$) [9, 10].

В інших дослідженнях були отримані схожі результати – в середньому 26% зменшення ризику РПЗ у порівнянні з контролем, в абсолютних цифрах – на 2,9%. Дане зменшення відзначалось незалежно від віку, раси, сімейного анамнезу РПЗ. Але це не стосувалось чоловіків із ПСА > 4,0 нг/мл на скринінгу. Ураховуючи всі наведені дані, висновок FDA щодо використання АРІ полягав у тому, що вони не мають сприятливого співвідношення між ризиком та користю для профілактики РПЗ у здорових чоловіків, адже препарати пропонували використовувати у чоловіків, без РПЗ, а в більшість з них ніколи не буде РПЗ. Крім того, не вивчено впливу використання АРІ на виникнення метастатичного РПЗ та канцерспецифічної захворюваності та смертності при РПЗ. Крім того, було зазначено на необхідність ретельного спостереження за виникненням низькодиференційованого РПЗ в існуючих дослідженнях [11].

Аналогічне заключення було опубліковано Комітетом онкології Французької асоціації урологів на підставі аналізу результатів наведених вище досліджень. Незважаючи на те що дослідження PCPT та REDUCE свідчать про зниження частоти РПЗ при використанні АРІ, але враховуючи побічні дії цих

препаратів, натепер немає підстав для їхнього використання для профілактики РПЗ. Відповідно, за результатами дослідження REDEEM також немає показань для використання АРІ при активному спостереженні [5].

Деяко іншим був дизайн дослідження CombAT тривалістю 4 роки, яке включало 4844 чоловіка з об'ємом передміхурової залози 30 см³ та більше та порівнювало тамсулозин, дутастерид чи їхню комбінацію [4]. Проводили аналіз ефективності терапії ДГПЗ, вплив на виникнення ускладнень та прогресування захворювання, а також в аспекті ризику виникнення РПЗ. Біопсію проводили за медичними показаннями (підвищення ПСА чи зміни при ПРД). Окрім загальновідомих висновків з ефективності лікування та зменшення ризику ускладнень ДГПЗ, було виявлено, що дутастерид (самостійно чи в комбінації з тамсулозином) зменшує ризик РПЗ на 40% в порівнянні з монотерапією тамсулозином, причому це стосувалось як високо- так і низькодиференційованих пухлин. У той самий час, слід зазначити, що кількість РПЗ з Глісоном 8–10 була всього 24 випадки (з 134 РПЗ загалом).

Продовженням використання АРІ при РПЗ стало дослідження Schroder і співавторів, які використовували дутастерид у пацієнтів з біохімічною прогресією РПЗ після простатектомії. Було включено 294 пацієнта, які отримували дутастерид чи плацебо 2 роки. Кінцевою точкою було подвоєння ПСА чи клінічна прогресія пухлини. У 57% пацієнтів в групі плацебо та 28% в групі дутастериду відзначали подвоєння ПСА з середнім часом у 456 та 722 дні відповідно. Відносний ризик зменшення ПСА був 66%. Прогресію захворювання відзначали відповідно у 34% у групі плацебо та у 17% у групі дутастериду [12].

В іншому дослідженні 82 пацієнта з малоактивним та невеликим РПЗ (Глісон ≤ 6 , щільність ПСА $\leq 0,15$ нг/мл/г) та об'єм ДГПЗ ≥ 30 см³ отримували дутастерид протягом 1 року. У 76 з них була виконана повторна біопсія. При ній у 54% пацієнтів РПЗ вже не виявляли, а у 21% характеристика пухлини не змінювалась. У той самий час у 25% відзначали прогресування злоякісності пухлини. Автори дійшли висновку, що при активному спостереженні пацієнтів з малоактивним та невеликим РПЗ при комбінації з ДГПЗ додавання АРІ є безпечною опцією.

Вплив АРІ на малоактивний РПЗ також вивчали в іншій роботі (Ross A.E. et al., 2012). Автори ретроспективно вивчали 587 чоловіків з малоактивним РПЗ, з яких 47 використовували АРІ. Метою дослідження було вивчити, чи впливає використання АРІ на зміну активності РПЗ. Протягом лікування у пацієнтів в групі АРІ відзначали зменшення ПСА на 47% та об'єму передміхурової залози на 11%. У середньому пацієнтам виконували 2,5 біопсії протягом лікування, в яких порівнювали зміни від початку дослідження. Загалом у 17% пацієнтів з групи АРІ та у 31% з групи тих, які не використовували препарат, спостерігалось прогресування пухлини (або за Глісоном, або за поширеністю). Проведений багатофакторний аналіз засвідчив, що дані зміни не є статистично значущими, хоча була тенденція до зменшення прогресування в групі АРІ [13].

Останніми роками отримані результати двох великих популяційних скандинавських досліджень [14, 15]. У дослідженні Finnish Prostate Cancer Screening Trial були проаналізовані дані національного реєстру по 23320 чоловікам протягом 1996–2004 рр., які отримували фінастерид або альфа-блокатори (тамсулозин чи альфузозин). У даному дослідженні не було планових біопсій передміхурової залози, а контроль можливості РПЗ проводили за рахунок періодичного визначення ПСА, а за наявності медичних показань проводили біопсію. Серед цих пацієнтів 1754 чоловіки (7,5%) використовували фінастерид та 3848 (16,5%) – альфа-блокатори.

Дане дослідження відрізняється за дизайном від попередньо проведених та більше відповідає особливостям реальної клінічної практики, адже пацієнти вживали препарати тільки за

клінічними показаннями (симптоми ДГПЗ), а не абсолютно всі, які відповідали критеріям включення в дослідження (як у попередніх випадках). Крім того, діагностика РПЗ не була критичною ознакою для цього дослідження. Наприклад, у дослідженні PCPT критеріями включення були відсутність ознак РПЗ при ПРД та концентрація ПСА менше 3 нг/мл. У дослідження REDUCE включали чоловіків з ПСА 2,5–10 нг/мл та негативною біопсією передміхурової залози. Відповідно в обох дослідженнях РПЗ частіше діагностували в кінці при проведенні запланованої біопсії (у 61% пацієнтів в PCPT та у 88% в REDUCE), що приводило до діагностування частини неактивних та клінічно не значимих РПЗ. Тому при виконанні біопсії в кінці дослідження навряд чи можна переносити результати на загальну популяцію. У даному дослідженні виконання біопсії саме за медичними показаннями призвело до того, що порція клінічно значущих РПЗ була значно більшою.

Аналіз отриманих даних свідчив, що загальний ризик РПЗ не змінився в групі фінастериду. Однак ризик високодиференційованого РПЗ (Глісон 2–6) зменшився в цій групі (відносний ризик 0,59) і це зменшення прогресувало зі збільшенням тривалості вживання препарату. Ризик низькодиференційованого РПЗ загалом достовірно не збільшився (відносний ризик 1,33). У той самий час, серед чоловіків, які тривалий час вживали фінастерид (щонайменше 1087 раз, або близько 3 років), ризик низькодиференційованого РПЗ збільшився (відносний ризик 2,49). Щодо антибіотиків, то ризик РПЗ в цій групі не відрізнявся від групи чоловіків, які не використовували жодного лікування. Цікаво, що при цьому частота діагностування низькодиференційованого РПЗ зменшилась (відносний ризик 0,55), причому цей ефект посилювався при тривалому використанні препаратів. Автори роблять заключення, що частота високодиференційованого РПЗ при використанні фінастериду зменшилась, вони також відзначають протекторний ефект фінастериду при ДГПЗ.

Інше велике скандинавське дослідження включало 3791 пацієнта з діагностованим РПЗ, які були розподілені на 4 групи: тих, що перед цим отримували фінастерид, які отримували альфа-блокатори, комбінацію обох препаратів або не отримували нічого [15]. Головними результатами дослідження було зменшення ризику смерті внаслідок РПЗ та загальної смертності в групі фінастериду відповідно 0,93 та 0,92. У групі, яка вживала альфа-блокатори, це зменшення було ще більш вираженим (відповідно 0,78 та 0,82). Додатковий аналіз свідчив, що в групі фінастериду ризик поширеного РПЗ збільшився у 1,14 разу. Автори дійшли висновку, що використання фінастериду перед встановленням діагнозу РПЗ не зменшує смертність внаслідок раку, але збільшує ризик виникнення поширеної форми захворювання. Крім того, було зазначено, що використання альфа-блокаторів асоціюється з меншою смертністю внаслідок РПЗ та меншим ризиком виникнення поширеної форми захворювання.

Наведені вище дані та висновки з них поділяють і інші автори, які вивчали дану проблему [16–18].

Останні декілька років питання хіміопрфілактики РПЗ не замикається тільки на АРІ. Було проведено декілька досліджень стосовно використання для цієї мети і інших препаратів та харчових добавок. У жодному з них не було отримано вірогідних свідчень можливості використання жодного з досліджених препаратів для профілактики РПЗ. Більше того, в одному з останніх досліджень (вивчали використання селену та вітаміну Е самостійно чи в комбінації) автори ще раз зазначили, що можливості хіміопрфілактики РПЗ з використанням АРІ обмежуються можливістю почастішання випадків низькодиференційованого РПЗ, тому це поки не є опцією. Але найбільш несподіваним результатом даного дослідження виявилось збільшення частоти РПЗ у групі пацієнтів, які вживали тільки вітамін Е [19–21].

Ще одним можливим напрямком хіміопрфілактики РПЗ є використання альфа-адренблокаторів. Ураховуючи

те, що вони були та залишаються препаратами першої лінії лікування хворих із симптомами нижніх сечових шляхів, частіна серед яких має чи буде мати РПЗ, цікавість до їх можливого впливу на появу та перебіг РПЗ є зрозумілим. Існує ціла низка досліджень, які свідчать про можливе зменшення ризику РПЗ у хворих, які тривалий час вживають альфа-аденоблокатори. Ці дані не є остаточними і, можливо, будуть висвітлені в окремій публікації.

Профилактика рака предстательной железы и роль ингибиторов 5-альфа-редуктазы: перспективы и проблемы
В.И. Зайцев

Обзор посвящен современным возможностям профилактики рака предстательной железы (РПЖ). Наиболее оптимистичные результаты были показаны при использовании ингибиторов 5α-редуктазы (АРИ). Они приводят к ингибированию синтеза дигидротестостерона и к уменьшению пролиферации как доброкачественных клеток предстательной железы, так и злокачественных. Проведенные исследования свидетельствуют об уменьшении риска РПЖ при употреблении АРИ в среднем на 26%. Однако одновременное увеличение частоты выявления низкодифференцированных опухолей, диагностирования малозначимых опухолей и замечания к дизайну исследований не позволило FDA принять профилактику РПЖ как показание к использованию АРИ в реальной практике. Для уточнения дискуссионных вопросов необходимо проведение дальнейших лучше спланированных исследований.
Ключевые слова: профилактика рака предстательной железы, ингибиторы 5α-редуктазы.

Таким чином, існуючі натепер дані вірогідно підтверджують вплив на перебіг РПЗ тільки інгібіторів 5-альфа-редуктази. Цей вплив є неоднозначним і його вивчення потребує додаткових досліджень, які були би максимально наближені до реальної практики. На сьогодні доведених показань та критеріїв для використання даних препаратів для профілактики чи лікування РПЗ немає. Тільки результати нових, адекватно спланованих досліджень, можуть прояснити дане питання.

Prevention of prostate cancer and the role of 5-alpha-reductase: Prospects and Challenges
V.I. Zaitsev

Review is dedicated to possibilities of prostate cancer prophylactic. Most promising results were found in 5-alpha-reductase inhibitors studies. They result in dihydrotestosterone synthesis inhibition and decreasing of proliferation both benign and malignant prostatic cells. Recent studies showed decreasing of PC risk on 26% after 5-alfareductase inhibitors treatment. But due to increasing of percentage of high grade tumors, diagnosis of clinically insignificant tumors and design problems of existing studies FDA didn't approve prostate cancer prophylactic as clinical indication for 5-alpha-reductase inhibitors. Further studies are necessary for clearing of these issues.

Key words: prostate cancer prophylactic, 5-alpha-reductase inhibitors.

Сведения об авторе

Зайцев Валерий Иванович – Кафедра хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета, 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2. E-mail: vzaytsev@meta.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. <http://users.i.kiev.ua/~ucf/>
2. Kramer BS, Hagerly KL, Justman S. et al. Use of 5-α-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline.
3. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial// N Engl J Med. 2013 Aug 15; 369(7):603–10.
4. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerly K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention //Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD007091.
5. Eschwège P, Gaschignard N, Ploussard G. et al. 5-alpha-reductase inhibitors and prostate cancer: a statement of the Committee of Cancerology of the French Association of Urology// Prog Urol. 2012 Sep;22(10):555–60.
6. Grubb RL, Andriole GL, Somerville MCJ et al. The REDUCE Follow-Up Study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial// Urol. 2013 Mar;189(3):871–7.
7. Lucas P. Nacusi and Donald J. Tindall. Targeting 5α-reductase for prostate cancer prevention and treatment// Nat Rev Urol. May 31, 2011; 8(7): 378–384.
8. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial// N Engl J Med. 2013 Aug 15;369(7):603–10.
9. Chiang AS, Loblaw DA, Jethava V. et al. Utility of 5-alpha-reductase inhibitors in active surveillance for favourable risk prostate cancer// Can Urol Assoc J. 2013 Nov–Dec;7(11–12):450–3.
10. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B. et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial //Lancet. 2012 Mar 24;379. – P. 1103–11.
11. Food and Drug Administration. Briefing 5information and slides presented at the December 1, 2010, meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee. (<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm195226.htm>.)
12. Schroder F, Bangma C, Angulo JC, et al. Dutasteride Treatment Over 2 Years Delays Prostate-specific Antigen

- Progression in Patients with Biochemical Failure After Radical Therapy for Prostate Cancer: Results from the Randomised, Placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS)// Eur Urol. 2013;63:779–787.
13. Ross AE, Feng Z, Pierorazio PM et al. Effect of treatment with 5-α-reductase inhibitors on progression in monitored men with favourable– risk prostate cancer //BJU Int. 2012 Sep;110(5):651–7.
14. Murtola TJ, Tammela TL, Maattanen L, Ala-Opas M, Stenman UH, Auvinen A. Prostate cancer incidence among finasteride and alpha-blocker users in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial // Br J Cancer 2009;101:843–8.
15. David Robinson, Hans Garmo, Anna Bill-Axelsson et al. Use of 5-α-reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study// BMJ. 2013; 346: f3406.
16. Shelton PQ, Ivanowicz AN, Wakeman CM et al. Active surveillance of very-low-risk prostate cancer in the setting of active treatment of benign prostatic hyperplasia with 5-α-reductase inhibitors // Urology. 2013 May;81(5):979–84.
17. Marc R. Theoret, Yang-Min Ning, Jenny J. Zhang et al. The Risks and Benefits of 5-α-Reductase Inhibitors for Prostate-Cancer Prevention// N engl j med 365;2 July 14, 2011. – P. 98–99.
18. Kjellman AI, Friis S, Granath F et al. Treatment with finasteride and prostate cancer survival //Scand J Urol. 2013 Aug;47(4):265–71.
19. Parnes HL, Brawley OW, Minasian LM, Ford LG. Phase III prostate cancer chemoprevention trials //Recent Results Cancer Res. 2014;202:73–7.
20. Sandhu GS, Nepple KG, Tanagho YS, Andriole GL. Prostate cancer chemoprevention// Semin Oncol. 2013 Jun;40(3):276–85.
21. Strophe SA, Andriole GL. Update on chemoprevention for prostate cancer// Curr Opin Urol. 2010 May;20(3):194–7.
22. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial // Eur Urol 2011;59:244–9.

Статья поступила в редакцию 01.12.2014