

Рак предстательной железы: когда нужна терапия тестостероном?

С.О.Сухих[✉], А.О.Васильев, А.В.Говоров, Д.Ю.Пушкар

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]docsukhikh@gmail.com

Проблема дефицита тестостерона (или гипогонадизма) остается одной из актуальнейших в урологии. Известно, что дефицит тестостерона ассоциирован со снижением либидо, потерей мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, а также с возникновением депрессивных расстройств. Низкий уровень тестостерона сочетается с увеличением инсулинорезистентности, уровня триацилглицеридов, избыточной массой тела. Тем не менее назначение заместительной гормональной терапии тестостероном часто бывает невозможно из-за опасений урологов, связанных с наличием гипотезы об определенных взаимосвязях между развитием рака предстательной железы и уровнем андрогенов.

Ключевые слова: тестостерон, терапия тестостероном, гипогонадизм, рак предстательной железы.

Для цитирования: Сухих С.О., Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкар Д.Ю. Рак предстательной железы: когда нужна терапия тестостероном? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 8–10. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.8-10

Review

Prostate cancer: when need testosterone therapy?

S.O.Sukhikh[✉], A.O.Vasilyev, A.V.Govorov, D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]docsukhikh@gmail.com

Abstract

The problem of testosterone deficiency (or hypogonadism) remains one of the most urgent in urology. It is known that testosterone deficiency is associated with a decrease in libido, loss of muscle mass and bone mineral density, as well as with the onset of depressive disorders. A low level of testosterone is combined with an increase in insulin resistance, a level of triacylglycerides, an excess body weight. Nevertheless, the appointment of hormone replacement therapy with testosterone is often impossible because of fears of urologists associated with the existence of a hypothesis about certain interrelations between the development of prostate cancer and the level of androgens.

Key words: testosterone, testosterone therapy, hypogonadism, prostate cancer.

For citation: Sukhikh S.O., Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkar D.Yu. Prostate cancer: when need testosterone therapy? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 8–10. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.8-10

Введение

До недавнего времени считалось аксиомой, что терапия тестостероном противопоказана больным раком предстательной железы (РПЖ) [1]. Это было основано на прочных исторических традициях и немногочисленных исследованиях с малой степенью доказательной базы. Все большая актуализация вопросов дефицита андрогенов, в особенности у пожилых мужчин, определяет необходимость более детального изучения влияния тестостерона на процессы дифференцировки и пролиферации злокачественных клеток, а также возможности назначения заместительной терапии тестостероном пациентам с раком простаты [2–4].

РПЖ является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний среди мужчин [5]. В развитии процессов интраэпителиальной неоплазии ткани железы играют роль разные факторы, в том числе и уровень андрогенов [6]. Одним из важнейших открытий в области изучения этих сложных взаимоотношений послужила работа С.Нуггинса, который в 1941 г. показал, что хирургическая кастрация и инъекции эстрогенов приводят к значительному регрессу опухоли, о чем свидетельствовало снижение уровня кислой фосфатазы в сыворотке крови [7]. Это исследование послужило введению андроген-депривационной терапии в качестве стандартного метода лечения при раке простаты.

Попытки исследования роли андрогеновых рецепторов в онкогенезе предпринимались уже давно. На сегодняшний день известно около 60 различных вариантов мутаций андрогеновых рецепторов, которые описаны у пациентов

с верифицированным раком простаты. На мышах в эксперименте было показано, что у животных со сверхэкспрессией нормальных андрогеновых рецепторов развивались предраковые процессы, в частности интраэпителиальная неоплазия ткани железы, но само заболевание не возникало. В то же время Нап и соавт. установили, что экспрессия мутантного варианта андрогеновых рецепторов E231G приводила к развитию аденокарциномы [8].

Глубинные молекулярные механизмы воздействия андрогенов на онкогенез до сих пор мало изучены. Наиболее распространенной является теория так называемого злокачественного переключателя, также основанная на мутациях андрогеновых рецепторов и нарушениях их экспрессии. Во время злокачественной трансформации нормальный паракринный механизм действия гормона заменяется на аутокринный. Андрогензависимые процессы пролиферации эпителиальных клеток становятся автономными, и эти клетки перестают зависеть от андрогенных влияний [9].

Влияние уровня самих андрогенов на онкогенез могут косвенно подтвердить и данные некоторых генетических исследований, продемонстрировавших ассоциацию рака простаты с увеличением экспрессии таких белков, как цитохром P450c17, 17β-гидроксистероиддегидрогеназа, участвующих в синтезе андрогенов [10].

Интересно, что по результатам современных экспериментальных исследований к увеличению риска рака простаты приводит как повышенный уровень андрогенов, так и его снижение. Y.Zhou и соавт. установили, что любое от-

Результаты работ, описывающих опыт проведения терапии тестостероном у больных РПЖ в анамнезе						
Автор, год	Число пациентов	Проведенное лечение	Медиана наблюдения, мес	Сумма баллов по Глиссону (число пациентов)	ПСА до (и после) лечения, нг/мл	Тестостерон до (и после) лечения, нг/дл
P.Agarwal, M.Oefelein, 2005 [15]	10	РПЭ	19	6 (2) 7 (7) 8 (1)	<0,1 (<0,1)	197 (591)
M.Khera, 2009 [16]	57	РПЭ	13	≤6 (24) 7 (26) 8 (4)	0,005 (0,005)	225 (459)
A.Pastuszak и соавт., 2013 [17]	103	РПЭ	27,5	<6 (1) 6,7 (72) ≥8 (9)	0,004 (0,007)	261 (460)
M.Sarosdy, 2007 [24]	31	БТ	60	5 (3) 6 (19) 7 (6)	н/д (<1)	188 (489)
F.Balbontin и соавт., 2014 [25]	20	БТ	31	≤6 (16) 7 (3) 8 (1)	0,7 (0,1)	343 (587)
A.Pastuszak и соавт., 2013 [19]	13	БТ и ДЛТ	29,7	6 (4) 7 (7) 8 (2)	0,3 (0,66)	178 (368)
A.Pastuszak и соавт., 2015 [26]	98	БТ и ДЛТ	40,8	≤6 (47) 7 (28) 8 (7) 9 (4)	0,08 (0,09)	209 (420)
A.Kaplan и соавт., 2014, 2015 [27, 28]	1181	РПЭ, ДЛТ, БТ, АН и ВТ	72	х/д (9752) у/д (87 786) п/д (50 635)	н/д	н/д
A.Morgentaler, E.Rhoden, 2006 [29]	13	АН	30	6 (12) 7 (1)	5,5 (3,6)	238 (664)
R.Kacker и соавт., 2016 [30]	28	АН	38,9	6 (22) 7 (6)	3,29 (4,31)	328 (н/д)
Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, АН – активное наблюдение, БТ – выжидательная тактика, н/д – нет данных, х/д – хорошо, у/д – умеренно, п/д – плохо дифференцированная опухоль [5].						

клонение уровня тестостерона от нормальных физиологических значений влечет увеличение вероятности предраковых состояний и РПЖ [11].

Основополагающей моделью понимания процессов, лежащих в основе взаимоотношений андрогенов с опухолевыми клетками, стала модель накопления, описанная A.Morgentaler и A.Traish [12]. Эта модель подчеркивает наличие парадоксального участия в развитии рака простаты как слишком высоких концентраций андрогенов, так и слишком низких.

О связи уровня тестостерона с развитием РПЖ говорят многие ретроспективные исследования. В работе P.Stattin и соавт. были проанализированы данные по сывороточному уровню тестостерона более 2 млн европейцев и оценены риски возникновения рака простаты. Более высокий уровень циркулирующего тестостерона оказался связан с уменьшением риска возникновения заболевания [13].

Недавно два исследования наглядно продемонстрировали защитный эффект увеличения сывороточного тестостерона у мужчин с гипогонадизмом. Интересно, что по данным D-J.Yassin и соавт., в группе пациентов с гипогонадизмом, получавших терапию эндогенным тестостероном, степень злокачественности рака была ниже, в то же время низкие уровни тестостерона в сыворотке были ассоциированы с увеличением риска возникновения РПЖ [14].

Особого внимания требует проблема назначения тестостерона пациентам с диагнозом РПЖ. Часто урологи отказываются от данного вида терапии ввиду определенных опасений по поводу рецидива рака. Сопутствующие андрогенному дефициту состояния, указанные ранее, существенно снижают качество жизни больных и приводят к усилению депрессии.

В исследовании P.Agarwal и соавт. [15] не было обнаружено случаев рецидива РПЖ у пациентов, получавших андрогенную терапию. M.Khera и соавт. [16] также не обнаружили случаев рецидива рака в группе из 57 мужчин с гипогонадизмом, получавших гормональную терапию.

A.Pastuszak и соавт. [17] исследовали больных с гипогонадизмом после перенесенной простатэктомии (n=152), из которых 103 человека принимали гормональную заместительную терапию тестостероном, а 43 – вошли в группу сравнения. Все пациенты основной группы получали трансдермальный тестостерон в течение 36 мес. Следует отметить, что деление существовало и внутри основной группы: 77 человек имели низкий/средний риск рака простаты, а 26 – высокий. Значительное повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) наблюдалось в обеих подгруппах основной группы, но не было зафиксировано в группе сравнения, в то же время в данной группе было в 2 раза больше случаев рецидива заболевания. Несмотря на то что эти данные предварительные, они позволяют предположить отсутствие взаимосвязи между назначением гормональной терапии и увеличением количества рецидивов заболевания, однако требуются больший набор пациентов и лучшие условия рандомизации.

Более серьезную проблему представляет назначение тестостерона больным после лучевой терапии. Хорошо известны феномены, встречающиеся у пациентов, получающих лучевую терапию после РПЖ, когда периодическое увеличение уровня ПСА может приводить к ошибкам и путанице в отношении диагностики рецидивов опухоли [18].

Исследовательской группой во главе с Baylor [19] были проанализированы данные 13 пациентов с гипогонадизмом, принимавших тестостерон после брахитерапии (БТ) или лучевой терапии. Четверо пациентов имели низкий риск рецидива, 7 – средний и 2 – высокий. Значительных изменений уровня ПСА не было зафиксировано в течение 6,73 года (медиана – 2,5 года).

Важно отметить, что обсуждается возможность значення поддержания уровня андрогенов на постоянном уровне, что может стать лучшим способом в контроле рака простаты и предотвращении его развития. M.Khera и W.Song [20] показали в экспериментальных условиях, что поддержание постоянного уровня тестостерона на нор-

мальных физиологических значениях приводит к ингибированию роста тканей железы. Это и некоторые другие исследования были положены в основу андрогенной терапии для лечения кастрационно-резистентного РПЖ.

На сегодняшний день остро ощущается нехватка рандомизированных исследований, которые бы позволили раз и навсегда поставить точку в проблеме назначения гормональной терапии и ее связи с развитием РПЖ.

По существующим рекомендациям NCCN (Национальная онкологическая сеть США) необходимо с осторожностью назначать гормональную терапию у пациентов с высоким риском рецидива опухоли [21].

В обзоре 2014 г. М.Кнега и соавт. [22] сформулировали критерии, которые важно учитывать перед назначением терапии тестостероном у мужчин, больных раком простаты, в анамнезе:

- тестостероновый дефицит должен быть установлен клинически и подтвержден лабораторными показателями;
- необходимо сохранять определенный уровень тестостерона;
- необходимо получить информированное согласие пациента;
- не должно быть медицинских противопоказаний (к примеру, эритроцитоз);
- уровень ПСА должен быть стабильным или не определяться;
- важно учитывать возможный рецидив рака;
- использовать тестостероновую терапию у мужчин с высоким риском рецидива или прогрессии рака возможно лишь в крайних случаях.

Не рекомендуется применять терапию тестостероном у лиц, которые получают сопутствующую андроген-депривационную терапию.

На сегодняшний день остается вопрос отношения самих урологов к проведению терапии тестостероном. Излишние опасения, основанные на устаревших данных, приводят к снижению качества жизни больных. В Германии было проведено ретроспективное исследование, которое должно было показать отношение урологов к проведению тестостероновой терапии на основании их врачебного опыта [23]. Среди 193 опрошенных только 32 использовали терапию тестостероном при раке простаты, что, скорее всего, говорит об опасениях и нежелании специалистов вводить новые методы в быденную клиническую практику.

Результаты работ, описывающих опыт проведения терапии тестостероном у пациентов с РПЖ в анамнезе, отражены в таблице.

Заключение

Дефицит тестостерона и РПЖ достаточно распространены у пожилых мужчин и могут отражаться на общем состоянии здоровья и качестве жизни. До 25% пожилых мужчин испытывают дефицит тестостерона, а распространенность рака простаты в развитых странах равна примерно 14%. Терапия тестостероном является эффективным методом лечения клинически значимого дефицита андрогенов в организме мужчины, однако на сегодняшний день серьезной проблемой среди врачей является вопрос о том, может ли терапия тестостероном провоцировать прогрессию скрытых форм РПЖ у практически здоровых пациентов с дефицитом тестостерона или привести к рецидиву и быстрому прогрессированию рака у мужчин с поставленным диагнозом РПЖ.

В нашем обзоре мы показали, что устоявшиеся в последние годы заблуждения относительно невозможности прове-

дения тестостероновой коррекции устарели. Существует большое количество исследований, которые не только опровергают это положение, но и придают огромное значение необходимости поддержания концентрации тестостерона на постоянном уровне с целью профилактики рака и поддержания высокого уровня качества жизни больных. Данный вопрос требует дальнейшего проведения больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Литература/References

1. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 935.
2. Fernández-Miró M, Chillarón JJ, Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clin* 2016; 146 (2): 69–73.
3. Lytton B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol* 2001; 3: 37–8.
4. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone re- placement therapy. *Int J Endocrinol* 2012; 2 (2): 23–34.
5. SEER Cancer Statistics Factsheets: Prostate Cancer. National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
6. Zhou Y, Bolton EC, Jones JO. Androgens and androgen receptor signaling in prostate tumorigenesis. *J Mol Endocrinol* 2015; 54 (1): 15–29.
7. Huggins C, Hodges CV. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase on metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7.
8. Brooke GN, Bevan CL. The role of androgen receptor mutations in prostate cancer progression. *Curr Genomics* 2009; 10 (1): 18–25.
9. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999; 59: 4161–4.
10. DeVore NM, Scott EE. Structures of cytochrome P450 17A1 with prostate cancer drugs abiraterone and TOK-001. *Nature* 2012; 22: 116.
11. Zhou Y, Otto-Duessel M, He M et al. Low systemic testosterone levels induce androgen maintenance in benign rat prostate tissue. *J Mol Endocrinol* 2013; 51: 143–53.
12. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A et al. Testosterone deficiency. *Am J Med* 2011; 124 (7): 578–87.
13. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Can* 2004; 108: 418–24.
14. Yassin D-J, Manka L, Yassin A et al. Effect of testosterone treatment in hypogonadal men on prostate cancer risk: results of a prospective comparative study – 8 years follow-up analysis to age-matched controls. *ASCO Meeting Abstracts* 2014.
15. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 533–6.
16. Khera M, Grober ED, Najari B et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009; 6: 1165–70.
17. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013; 190: 639–44.
18. Bellefghh S, Hadadi K, Mezouri I et al. Combined radiation therapy and androgen deprivation in the management of prostate cancer: Where do we stand? *Cancer Radiother* 2016; 8.
19. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013; 25: 24–8.
20. Song W, Khera M. Physiological normal levels of androgen inhibit proliferation of prostate cancer cells in vitro. *Asian J Androl* 2014; 16: 864.
21. American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html>
22. Khera M, Crawford D, Morales A et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol* 2014; 65: 115–23.
23. Kühn CM, Strasser H, Romming A et al. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men Following Prostate Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Retrospective Study among Urologists in Bavaria, Germany. *Urol Int* 2015; 95: 153–9.
24. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–41.
25. Balbontin FG, Moreno SA, Bley E et al. Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2014; 114: 125–30.
26. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate, and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015; 194: 1271–6.
27. Kaplan AL, Trinh QD, Sun M et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med* 2014; 11: 1063–70.
28. Kaplan AL, Lenis AT, Shah A et al. Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: a time-varying analysis. *J Sex Med* 2015; 12: 374–80.
29. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Urology* 2006; 68: 1263–7.
30. Kacker R, Mariam H, San Francisco IF et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl* 2016; 18 (1): 16–20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суких Сергей Олегович – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: docsukhikh@gmail.com

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexvasilyev@me.com

Говоров Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.govorov@gmail.com

Пушкар Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: pushkardm@mail.ru