Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы

Т.Х. Назаров, И.В. Рычков

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Тоирхон Хакназарович Назаров tair-nazarov@yandex.ru

Введение. Вопрос о безопасности и эффективности применения гормональной терапии андрогенного дефицита после успешного лечения рака предстательной железы (РПЖ) остается открытым, несмотря на наличие данных об отсутствии корреляции между уровнем эндогенного тестостерона и риском развития РПЖ или даже о снижении риска при заместительной терапии тестостероном (ЗТТ).

Цель исследования — предварительная оценка возможности использования ЗТТ у мужчин с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ — брахитерапии и радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. На базах ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России обследовано 12 мужчин в возрасте от 50 до 65 лет с локализованным РПЖ (T1-2N0M0) в анамнезе и симптомами андрогенного дефицита: 5 пациентов после брахитерапии (все с T1cN0M0G₁) и 7 после РПЭ (1 с T2aN0M0G₁, 6 с T1cN0M0G₁). Всем пациентам назначена ЗТТ в трансдермальной форме (в виде 1 % геля) в течение 15 мес.

До и после ЗТТ определен уровень общего тестостерона крови, простатспецифического антигена; проведены оценка эректильной дисфункции по IIEF (International Index of Erectile Function — международный индекс эректильной функции) и андрогенного дефицита по AMS (Aging Males' Symptoms Scale — шкала оценки симптомов старения мужчин), трансректальное ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Клинические данные не обрабатывались статистическими методами по причине недостаточности числа наблюдений. Приводится фактическое среднее значение показателей. В дальнейшем планируется накопление достаточного числа случаев для статистического анализа и проверки эффективности и безопасности исследуемой терапии.

Результаты. После ЗТТ средний уровень общего тестостерона крови повысился по сравнению с исходным у пациентов, перенесших брахитерапию, с 3,4 до 18,4 нмоль/л, у пациентов, перенесших РПЭ, — с 2,7 до 15,3 нмоль/л; содержание простатспецифического антигена уменьшилось соответственно с 2,1 до 1,7 нг/мл и с 1,9 до 1,3 нг/мл. Оценка по AMS после ЗТТ снизилась по сравнению с исходной у пациентов, перенесших брахитерапию, с 43 до 20 баллов, у пациентов, перенесших РПЭ, — с 47 до 23 баллов, что свидетельствовало об изменении степени андрогенного дефицита от выраженной до слабой; оценка по IIEF повысилась соответственно с 10 до 19 баллов и с 8 до 17 баллов, что отразило изменение степени эректильной дисфункции от тяжелой до легкой.

По данным контрольного трансректального ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии и остеосцинтиграфии не выявлено прогрессирования и рецидива опухолевого процесса.

Выводы. У пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ возможно проведение ЗТТ, поскольку она ассоциирована с улучшением эректильной функции и уменьшением андрогенного дефицита и не приводит к рецидивам опухоли.

Ключевые слова: рак предстательной железы, возрастной андрогенный дефицит, заместительная терапия тестостероном, радикальная простатэктомия, брахитерапия

Для цитирования: Назаров Т.Х., Рычков И.В. Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):44–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-44-48

Substitution androgen therapy after radical treatment of prostate cancer

T.Kh. Nazarov, I.V. Rychkov

North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Introduction. The question of safety and efficacy of hormonal therapy with androgen deficiency after successful treatment of the prostate cancer (PC) remains debatable, despite the availability of data of the lack of correlation between the level of endogenous testosterone and the risk of developing PC or even reducing the risk of testosterone replacement therapy (TRT).

Objective: a preliminary assessment of the possibility of using the TRT in men with androgen deficiency syndrome after radical treatment of PC — brachytherapy and radical prostatectomy (RP).

Materials and methods. At the bases of North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov examined 12 men aged 50 to 65 years with history localized PC (T1-2N0M0) and symptoms of androgenic deficiency: 5 patients after brachytherapy (all with T1cN0M0G_p) and 7 after RP (1 with T2aN0M0G_p, 6 with T1cN0M0G_p). All patients were prescribed TRT in transdermal form (1 % gel) for 15 months.

Before and after TRT determined the total level testosterone in blood, prostate-specific antigen; was performed the evaluation of erectile dysfunction according to the IIEF (International Index of Erectile Function) and of androgen deficiency according to the AMS (Aging Males' Symptoms Scale), transrectal ultrasound, multislice computed tomography or magnetic resonance imaging and osteoscintigraphy. Clinical data were not processed by statistical methods due to insufficient number of observations. The actual average value of indicators is given. Further accumulation of sufficient number of cases for the statistical analysis and check of efficiency and safety of the investigated therapy is planned.

Results. After TRT the average level of total testosterone increased compared to baseline in patients undergoing brachytherapy, from 3.4 to 18.4 nmol/l, in patients undergoing RP, from 2.7 to 15.3 nmol/l; the level of the prostate-specific antigen decreases from 2.1 to 1.7 ng/ml and from 1.9 to 1.3 ng/ml. Evaluation according to the AMS after TRT decreased in comparison with the initial in patients who underwent brachytherapy from 43 to 20 points, in patients who underwent RP — from 47 to 23 points, which indicated a change in the degree of androgen deficiency from severe to mild; evaluation of IIEF increased from 10 to 19 points, accordingly, and from 8 to 17 points, which reflected a change in the degree of erectile dysfunction from severe to mild. According to control transrectal ultrasound, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging, and osteoscintigraphy, there has been detected no progress and recurrence of the tumor process.

Conclusion. In patients with androgen deficiency syndrome after radical PC treatment, TRT is possible, since it is associated with improvement of erectile function and reduction of androgen deficiency and does not lead to relapse of the tumor.

Key words: prostate cancer, age-related androgen deficiency, testosterone, substitution therapy, radical prostatectomy, brachytherapy

For citation: Nazarov T.Kh., Rychkov I.V. Substitution androgen therapy after radical treatment of prostate cancer. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(1):44–8.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) признан одним из наиболее злокачественных новообразований у мужчин в мире. Во многих странах он занимает 2-е или 3-е место в структуре онкологических заболеваний после рака легкого и рака желудка [1, 2]. После успешного лечения РПЖ, особенно на начальных стадиях, многих пациентов беспокоят симптомы дефицита тестостерона. Важно, что андрогенный дефицит не является сугубо сексуальной проблемой — он ведет к развитию других нарушений, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, уrolитиаз и др. [3, 4]. Но если пациентам без онкопатологии в анамнезе можно назначать заместительную терапию тестостероном (ЗТТ) без опасений, то у пациентов с РПЖ вопрос о безопасности и эффективности применения андрогенов остается открытым.

Многие клиницисты сомневаются, назначать ли ЗТТ пациентам с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ — брахитерапии или радикальной простатэктомии (РПЭ), опасаясь того, что увеличение уровня андрогенов может вызвать прогрессию опухоли или ее рецидив. Однако результаты проспективных эпидемиологических исследований не подтвердили наличие корреляции между уровнем эндогенного тестостерона и риском развития РПЖ [2, 5]. Первые данные об этом появились более 10 лет назад. Р. Stattin и соавт. в 2004 г. провели исследование

типа «случай—контроль» с участием 708 мужчин с РПЖ и 2242 без РПЖ и пришли к заключению, что при росте уровня общего тестостерона в физиологическом диапазоне риск развития РПЖ статистически значимо снижается [6]. G. Severi и соавт. в 2006 г. обследовали 524 мужчины с РПЖ в возрасте 47–80 лет (средний период наблюдения 8,7 года) и 1859 случайно отобранных мужчин и констатировали, что высокий уровень тестостерона сопровождается сниженным риском агрессивного РПЖ [7]. Некоторые авторы отмечают негативные особенности течения РПЖ при низком уровне тестостерона: распространенность, инвазивность, недифференцированность и агрессивность [8, 9].

По мере накопления данных было опубликовано несколько обзоров и метаанализов по данной проблеме. Так, эпидемиологический анализ, проведенный J. Baillargeon и соавт. на основе сведений о 52 579 мужчинах с диагнозом РПЖ, не выявил ассоциации ЗТТ с повышенным риском РПЖ [10].

Р. Boyle и соавт. оценивали связь между уровнем эндогенного и экзогенного тестостерона, простатспецифического антигена (ПСА) и риском РПЖ. Метаанализ проведен в соответствии с руководящими принципами PRISMA. Авторы сделали вывод о том, что РПЖ, по-видимому, не связан с эндогенным уровнем тестостерона, а ЗТТ не увеличивает уровень ПСА и риск развития РПЖ [11]. Однако в обзоре декларируется необходимость дальнейших исследований, что обуславливает актуальность данного.

Целью исследования является предварительная оценка возможности использования ЗТТ у мужчин с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ — брахитерапии и РПЭ.

Материалы и методы

На базах ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России под нашим наблюдением находились 12 мужчин в возрасте от 50 до 65 лет с локализованным РПЖ (T1-2N0M0) в анамнезе и синдромом андрогенного дефицита: 5 пациентов после брахитерапии (все с T1cN0M0G₁) и 7 после РПЭ (1 с T2aN0M0G₁, 6 с T1cN0M0G₁). Всем пациентам назначена ЗТТ в течение 15 мес. Учитывая преимущества и недостатки ЗТТ у данной категории пациентов, мы отказались от препаратов с пролонгированным действием и использовали трансдермальную форму (1 % гель), которая позволяла в любой момент прекратить терапию.

До и после ЗТТ определен уровень общего тестостерона крови, ПСА; проведены оценка эректильной дисфункции по IIEF (International Index of Erectile Function — международный индекс эректильной функции) и андрогенного дефицита по AMS (Aging Males' Symptoms Scale — шкала оценки симптомов старения мужчин), трансректальное ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Статистический анализ полученных клинических данных

не выполнялся из-за недостаточности количества наблюдений. Приводится фактическое среднее значение показателей. В дальнейшем планируется накопление достаточного числа случаев для статистического анализа и проверки эффективности и безопасности исследуемой терапии.

Результаты и обсуждение

До начала ЗТТ все пациенты предъявляли жалобы, характерные для возрастного андрогенного дефицита: на снижение либидо и нарушение эрекции, повышенную утомляемость, ухудшение настроения и памяти, раздражительность, беспокойство и периодическое повышение артериального давления.

Все пациенты ЗТТ переносили удовлетворительно. После ЗТТ средний уровень общего тестостерона крови повысился по сравнению с исходным у пациентов, перенесших брахитерапию, с 3,4 до 18,4 нмоль/л, у пациентов, перенесших РПЭ, — с 2,7 до 15,3 нмоль/л; содержание ПСА уменьшилось соответственно с 2,1 до 1,7 нг/мл и с 1,9 до 1,3 нг/мл (рис. 1).

Оценка по AMS после ЗТТ снизилась по сравнению с исходной у пациентов, перенесших брахитерапию, с 43 до 20 баллов, у пациентов, перенесших РПЭ, — с 47 до 23 баллов, что свидетельствовало об изменении степени андрогенного дефицита от выраженной до слабой; оценка по IIEF повысилась соответственно с 10 до 19 баллов и с 8 до 17 баллов, что отразило изменение степени эректильной дисфункции от тяжелой до легкой (рис. 2).

Рис. 1. Уровень общего тестостерона (а) и простатспецифического антигена (б) в крови до и после заместительной терапии тестостероном у пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения рака предстательной железы. Здесь и на рис. 2: ЗТТ — заместительная терапия тестостероном, ПСА — простатспецифический антиген, РПЭ — радикальная простатэктомия

Fig. 1. Total testosterone (a) and prostate-specific antigen (b) level in the blood before and after testosterone replacement therapy in patients with the androgen deficiency syndrome after radical treatment of prostate cancer. Here and in Fig. 2: TRT — testosterone replacement therapy, PSA — prostate-specific antigen, RP — radical prostatectomy

Рис. 2. Оценка по AMS (а) и по IIEF (б) до и после заместительной терапии тестостероном у пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения рака предстательной железы

Fig. 2. Evaluation by AMS (a) and IIEF (b) before and after testosterone replacement therapy in patients with androgen deficiency syndrome after radical treatment of prostate cancer

В период наблюдения у всех пациентов по данным контрольного трансректального ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии и остеосцинтиграфии не наблюдалось прогрессирования и рецидива опухолевого процесса. Все пациенты отмечали уменьшение жалоб, улучшение половой функции и качества жизни в целом.

Полученные нами данные хорошо согласуются с данными других исследователей. В зарубежной литературе имеются сообщения о безопасности ЗТТ у пациентов после радикального лечения РПЖ. В частности, А. Morales и соавт. еще в 2009 г. сообщили о положительных результатах применения ЗТТ в течение 14,5 мес у 5 мужчин в возрасте 51–80 лет с синдромом андрогенной недостаточности после дистанционной лучевой терапии локализованного РПЖ [1]. В этом же году М. Khera опубликовал аналогичное сообщение об эффективности ЗТТ, которая применялась в течение 36 мес у 57 мужчин в возрасте 53–83 лет после РПЭ [12]. Автор пришел к выводу, что ЗТТ повышает уровень сывороточного тестостерона без изменения уровня ПСА, и, главное, это сопровождается у всех пациентов исчезновением симптомов возрастного андрогенного дефицита.

У. Сui и соавт. выполнили метаанализ всех опубликованных рандомизированных контролируемых иссле-

дований лечения тестостероном гипогонадизма по базам Medline, Embase и Cochrane Controlled Trials. Он показал, что независимо от метода введения тестостерона ЗТТ не способствует развитию или прогрессированию РПЖ, но эти выводы касаются краткосрочных курсов ЗТТ [13]. Систематический обзор и метаанализ, проведенные D.Y. Kang, H.J. Li на материалах Medline, Cochrane Library, Embase и Google Scholar, также позволяют с большой долей уверенности утверждать, что ЗТТ не увеличивает уровень ПСА у мужчин, получающих лечение гипогонадизма [14].

Итак, главным критерием эффективности ЗТТ является изменение уровня ПСА и тестостерона, оценки по AMS и IIEF. До ЗТТ необходимо тщательно обследовать пациентов, успешно прошедших радикальное лечение по поводу локализованного РПЖ. ЗТТ должна проводиться у пациентов с крайне низким риском рецидива онкологического процесса. Пациенты должны быть осведомлены о преимуществах и недостатках лечения.

Выводы

У пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ возможно проведение ЗТТ, поскольку она ассоциирована с улучшением эректильной функции и уменьшением андрогенного дефицита и не приводит к рецидивам опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Morales A., Black A.M., Emerson L.E. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009;103(1):62–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07882.x. PMID: 18671790.
- Tubaro A. Testosterone and prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(2):293–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.048. PMID: 17034931.
- Новиков А.И., Назаров Т.Х. Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы. В сб.: XII съезд Российского общества урологов: материалы. М., 2012. С. 341. [Novikov A.I., Nazarov T.Kh. Androgen replacement therapy after radical treatment of prostate cancer. In: XII Congress of the Russian Society of Urologists. Moscow, 2012. Pp. 341. (In Russ.)].
- Nazarov T., Magidov S., Ahmedov M. Androgen deficiency and formation kidney stone in men. 2nd Meeting of the EAU Section of Urolithiasis. Copenhagen, 2013. Pp. 59.
- Parsons J.K., Carter H.B., Platz E.A. et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2257–60. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0715. PMID: 16172240.
- 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 Cancer* 2004;108(3):418–24. DOI: 10.1002/ijc.11572. PMID: 14648709.
- Severi G., Morris H.A., MacInnis R.J. et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):86–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0633. PMID: 16434592.
- Imamoto T., Suzuki H., Fukasawa S. et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005;47(3):308–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.003. PMID: 15716191.
- Isom-Batz G., Bianco F.J., Kattan M.W. et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(6):1935–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000158040.33531.e7. PMID: 15879785. PMID: PMC1855287.
- Baillargeon J., Kuo Y.F., Fang X. et al. Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer. *J Urol* 2015;194(6):1612–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.099. PMID: 26066403.
- Boyle P., Koechlin A., Bota M. et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118(5):731–41. DOI: 10.1111/bju.13417. PMID: 26779889.
- Khera M. Androgens and erectile function: a case for early androgen use in postprostatectomy hypogonadal men. *J Sex Med* 2009;6(3):234–8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01159.x. PMID: 19207279.
- Cui Y., Zong H., Yan H. et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(2):132–43. DOI: 10.1038/pcan.2013.60. PMID: 24445948.
- Kang D.Y., Li H.J. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(3):e410. DOI: 10.1097/MD.0000000000000410. PMID: 25621688. PMID: PMC4602637.

Вклад авторов

Т.Х. Назаров: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.В. Рычков: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

T.Kh. Nazarov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.V. Rychkov: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

Т.Х. Назаров: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>

И.В. Рычков: <https://orcid.org/0000-0001-9120-6896>

ORCID of authors

T.Kh. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>

I.V. Rychkov: <https://orcid.org/0000-0001-9120-6896>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята в печать:** 16.01.2018.

Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.