

Сравнительная оценка прогностической значимости исходных значений сывороточного тестостерона и простатспецифического антигена у больных с подозрением на рак предстательной железы

М.Э. Григорьев, О.М. Ермишева

Урологическая клиника ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Контакты: Ольга Михайловна Ермишева olga2250@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее широко распространенных злокачественных новообразований у мужчин пожилого возраста. Для раннего выявления РПЖ в практическом здравоохранении исследуется уровень простатспецифического антигена (ПСА) как наиболее ценного опухолевого маркера, имеющего прогностическую значимость. Однако он не обладает строгой специфичностью для РПЖ, и его низкие и пороговые значения не позволяют полностью исключить новообразование предстательной железы (ПЖ).

Цель исследования — поиск корреляционных связей между уровнем сывороточного тестостерона, уровнем ПСА и морфологическими изменениями в ткани ПЖ у пациентов с РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, простатспецифический антиген, индекс Глисона

Comparative estimation of the prognostic value of the baseline values of serum testosterone and prostate-specific antigen in patients with suspected prostate cancer

M.E. Grigoryev, O.M. Ermisheva

Urology Clinic, Russian State Medical University, Moscow

Prostate cancer (PC) is now one of the most common malignancies in elderly men. The level of prostate-specific antigen (PSA) as the most valuable prognostic tumor marker is estimated for the early detection of PC in practical health care. However, it has no strict specificity for PC and its low and threshold values do not allow prostate neoplasm to be ruled out.

The objective of the investigation was to search for correlations between the level of testosterone, that of PSA, and prostate tissue morphological changes in patients with PC.

Key words: prostate cancer, testosterone, prostate-specific antigen, Gleason index

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день приобрела особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности от данного заболевания, а также в связи с трудностями его ранней диагностики [1].

РПЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин во 2-й половине жизни. В некоторых странах РПЖ по темпам прироста заболеваемости вышел на 1-е место [2].

В России показатель заболеваемости РПЖ в 2005 г. составил 17,8 на 100 тыс. мужского населения. Ежегодно число больных РПЖ увеличивается более чем на 50% (степень прироста 63,9%). Распространенность РПЖ зависит от возрастной категории и уровня ПСА и, по некоторым данным, колеблется в пределах 1,5–5,8% [1–5].

РПЖ является гормонозависимой опухолью, характеризующейся медленным прогрессированием, скрытым течением, низким потенциалом метастазирования. Среди эндогенных факторов канцерогенеза

большое внимание уделяется половым гормонам. На протяжении ряда лет отстаивается «гипотеза двойного гормонального эффекта», в соответствии с которой андрогены действуют в паре с эстрогенами. При этом андрогенам отводят роль промоторов, а эстрогенам — инициаторов канцерогенеза. Ряд исследователей отмечают у больных с карциномой предстательной железы (ПЖ) повышение уровня эстрогенов и величины соотношения эстрадиол (Э) / тестостерон (Т). Таким образом, только сочетанное воздействие Т и Э приводит к повреждению регуляторных механизмов в ткани ПЖ с последующим развитием новообразования [6–8].

В большинстве работ последних лет не обнаружили значительных отличий концентраций Т в крови у больных РПЖ от таковых у здоровых мужчин того же возраста, лишь немногие исследователи выявили связь между увеличением концентрации Т, соотношением дигидротестостерон (ДГТ) / Т крови и риском развития РПЖ. Имеются данные о связи низкого

уровня свободного Т в крови и наиболее агрессивных проявлений РПЖ (большая злокачественность, более высокая стадия при первичном обращении и менее благоприятный прогноз) [9–12].

В настоящий момент для раннего выявления РПЖ в практическом здравоохранении исследуется уровень простатспецифического антигена (ПСА) как наиболее ценного опухолевого маркера, имеющего прогностическую значимость. Однако метод не обладает строгой специфичностью для РПЖ, и его низкие и пороговые значения не позволяют полностью исключить новообразование ПЖ. В 20% случаев РПЖ болеют мужчины с нормальными значениями ПСА [2, 6, 13–18].

Ряд исследователей считают значимой для диагностики РПЖ величину отношения Т к уровню ПСА крови. В ходе исследования мужчин среднего возраста с гипогонадизмом (все мужчины имели уровень Т < 300 нг/дл) и уровнем ПСА ≤ 4 нг/мл было установлено, что при отношении Т к ПСА < 1,8 вероятность развития РПЖ возрастает в 3,17 раза. Таким образом, низкий уровень Т при нормальном и низком значении ПСА может указывать на повышенный риск развития РПЖ. Это свидетельствует о включении биологических механизмов РПЖ, способствующих росту и развитию опухоли при низком уровне Т [7–10, 19–27].

Несмотря на несомненный прогресс в исследованиях по этой проблеме, вопрос о «достаточности» роли андрогенов для процесса гормонального канцерогенеза в ПЖ все еще остается открытым.

Цели исследования — сравнительный анализ прогностической значимости уровней сывороточного Т и ПСА у мужчин с подозрением на РПЖ, поиск корреляционных связей между уровнем сывороточного Т, уровнем ПСА и морфологическими изменениями в ткани ПЖ у пациентов с РПЖ, оценка прогностических критериев отбора пациентов для различных видов лечения.

Материалы и методы

На первом этапе исследования проведен скрининг мужчин в возрасте > 50 лет с целью выявления признаков РПЖ. Отбор пациентов осуществлялся при плановом обследовании на медицинских комиссиях и при обращении больного к урологу.

Все пациенты подверглись общеклиническим и лабораторным исследованиям, включая пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня ПСА крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ.

Критериям отбора соответствовали пациенты с повышенными значениями ПСА (> 4 нг/мл), гипогонадными зонами по периферии ПЖ по данным ТРУЗИ и пальпируемыми плотными очагами в ПЖ по данным ПРИ.

Среди 1020 обследуемых выявлено 90 (8,8%) пациентов с подозрением на РПЖ. В дальнейшем с целью верификации диагноза проводилась мультифокальная биопсия ПЖ (трансректальная или трансперинеальная) под контролем УЗИ по расширенной методике (из 12 точек) с помощью автоматической биопсийной системы *VardMagnum*. В ходе гистологического исследования полученного материала указывался тип опухоли и индекс Глисона. В дальнейшем у всех пациентов определяли уровень половых и гонадотропных гормонов: Т, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). За норму брались значения Т в пределах 12,1–38,3 нмоль/л, ЛГ — 0,8–8,4 мМЕ/мл, ФСГ — 1,0–11,8 мМЕ/мл. В исследование не включены пациенты с врожденным и приобретенным первичным гипогонадизмом.

Результаты и обсуждение

В ходе обследования 1020 пациентов отобраны 90 мужчин, которые, по данным различных методов исследования, имели подозрение на РПЖ.

Так, по результатам ТРУЗИ ПЖ в 11 (12%) случаях выявлены гипоехогенные зоны по периферии, наиболее характерные для РПЖ. В подавляющем большинстве (88%) эхографическая картина была неоднородной (гиперэхогенные, изоэхогенные очаги и кальцинаты).

В ходе ПРИ у 50 (56%) пациентов выявили очаги повышенной плотности в пределах 1 доли ПЖ, у 30 (33%) — очаги повышенной плотности локализовались в обеих долях, у 10 (11%) — патологические изменения отсутствовали.

Данные исследования уровня ПСА показали, что у 71 (76%) пациента показатели находились в пределах от 4,5 до 100 (в среднем 26,8 ± 1,3) нг/мл, из них у 18 (26%) уровень ПСА не превышал 10 нг/мл.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 19 (24%) пациентов значения ПСА соответствовали допустимой норме, в то время как результаты ПРИ и ТРУЗИ свидетельствовали о наличии РПЖ.

С целью верификации диагноза 90 пациентам проведена мультифокальная биопсия ПЖ, и при гистоморфологической оценке материала в 39 случаях диагностирован РПЖ. Это составило 3,8% всех исследуемых мужчин старше 50 лет, что согласуется с данными отечественных и зарубежных публикаций [1, 2, 4, 9, 25].

В 10 (26%) случаях РПЖ был в запущенной стадии (с отдаленными метастазами в кости и прорастанием опухоли простатической части уретры и кавернозных тел). Обращает на себя внимание тот факт, что уровень ПСА в этих случаях находился в пределах от 1,4 до 38 нг/мл.

В 34 (48%) случаях была выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), в 13 (10%) — склероз ПЖ и хронический простатит,

Сравнительный анализ значений сывороточного Т, ПСА и индекса Глисона у пациентов обеих групп (M ± m)

Группа		ПСА, нг/мл	Т, нмоль/л	Т/ПСА	Индекс Глисона, балл
Основная, n = 39	1-я подгруппа, n = 8	1,4–3,1 (2,1 ± 0,6)	7,8–20,2 (15,6 ± 1,3)	7,9 ± 0,9	6
	2-я подгруппа, n = 31	4,2–100 (22,5 ± 8,1)	9,0–27,2 (18,6 ± 0,7)	2,1 ± 0,4	4,1
Контрольная, n = 51	1-я подгруппа, n = 15	0,4–3,8 (1,6 ± 0,3)	15,0–21,0 (19,0 ± 0,8)	9,3 ± 1,1	—
	2-я подгруппа, n = 36	5,0–11,8 (8,4 ± 0,7)	14,0–24,0 (19,3 ± 0,3)	1,8 ± 0,04	—

в 4 (4%) — простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени.

Результаты гистоморфологического исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев (95%) РПЖ был представлен аденокарциномой, это согласуется с данными большинства публикаций [2, 5, 9, 15], в 1 (5%) случае — мелкоклеточным недифференцированным РПЖ.

По степени дифференцировки преобладал (62%) умеренно-дифференцированный РПЖ (6–7 баллов), высокодифференцированный вариант (4–5 баллов) выявлен в 13 (31%) случаях, а низкодифференцированный (8–9 баллов) — в 2 (7%) случаях.

Результаты гистоморфологического исследования позволили разделить 90 больных на 2 группы. Первую (основную) группу составили 39 больных РПЖ в возрасте от 56 до 80 лет (в среднем 64 ± 7,1 года). В зависимости от уровня ПСА были выделены 2 подгруппы: в 1-ю вошли 8 больных с уровнем ПСА < 4 нг/мл; во 2-ю — 31 больной с уровнем ПСА > 4 нг/мл.

Вторая (контрольная) группа была представлена 51 пациентом с неподтвержденным диагнозом РПЖ в возрасте от 54 до 84 лет (в среднем 63 ± 8,2 года). В зависимости от уровня ПСА мы выделили также 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 15 пациентов со значениями ПСА < 4 нг/мл, во 2-ю — 36 пациентов с уровнем ПСА > 4 нг/мл.

В последующем у пациентов обеих групп исследовался уровень половых и гонадотропных гормонов.

Сравнительный анализ значений сывороточного Т, ПСА и индекса Глисона у больных обеих групп представлен в таблице.

Анализ полученных результатов в группе пациентов с РПЖ показал, что средний уровень концентрации ПСА в 1-й подгруппе равнялся 2,1 (от 1,4 до 3,1) нг/мл, что значительно ниже, чем у пациентов 2-й подгруппы, в которой он составил 22,5 (от 4,2 до 100) нг/мл.

Среднее значение концентрации Т у пациентов с РПЖ и уровнем ПСА < 4 нг/мл был ниже (15,6 ± 1,3 нмоль/л), чем у больных РПЖ с высоким

уровнем ПСА (18,6 ± 0,7 нмоль/л). Это соответствовало допустимой норме концентрации Т в крови у мужчин, однако у 2 пациентов с РПЖ концентрация Т была ниже 12 нмоль/л (7,8 и 9 нмоль/л).

Сравнение средних значений отношения Т/ПСА в группе пациентов с РПЖ показало, что в подгруппе больных с уровнем ПСА < 4 нг/мл отношение Т/ПСА было выше (7,9 ± 0,9), чем у пациентов с уровнем ПСА > 4 нг/мл (2,1 ± 0,4).

Обращает на себя внимание тот факт, что высокий уровень концентрации ПСА и низкий показатель отношения Т/ПСА отмечен в многочисленной подгруппе пациентов с РПЖ. Исходя из этого следует, чем выше уровень концентрации ПСА и ниже показатель отношения Т/ПСА, тем выше вероятность выявления РПЖ при биопсии ПЖ. Сравнительный анализ уровней ПСА, отношения Т/ПСА с численностью пациентов РПЖ в 1-й и 2-й подгруппах представлен на рис. 1.

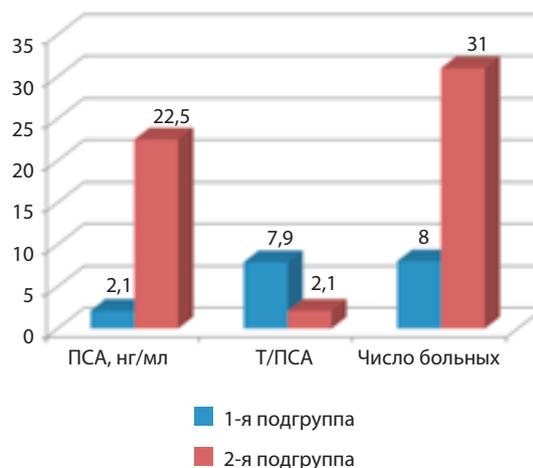


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней ПСА, соотношения Т/ПСА и численности пациентов с РПЖ в 1-й и 2-й подгруппах

Сравнительный анализ уровня концентрации Т, отношения Т/ПСА с морфологическими изменениями в ткани ПЖ среди пациентов с РПЖ показал: в 1-й подгруппе отмечено более низкое среднее значение концен-

трации Т, что коррелировало с высоким значением Т/ПСА и индексом Глисона (в среднем 6 баллов), тогда как во 2-й подгруппе среднее значение концентрации Т было выше, а показатель отношения Т/ПСА и индекс Глисона — ниже (в среднем 4,1 балла).

Сравнительный анализ уровня Т, ПСА, Т/ПСА и индекса Глисона в основной группе пациентов представлен на рис. 2.

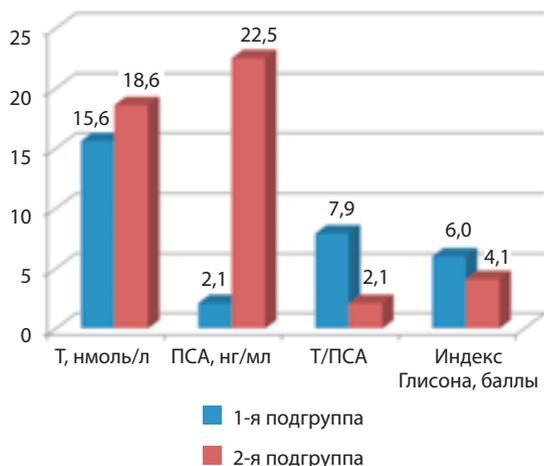


Рис. 2. Сравнительный анализ значений сывороточного Т, ПСА, Т/ПСА индекса Глисона у пациентов основной группы

В контрольной группе, в которую вошли пациенты без РПЖ, уровни концентрации ПСА составили в диапазоне от 0,4 до 3,8 (в среднем $1,6 \pm 0,3$) нг/мл и от 5,0 до 11,8 (в среднем $8,4 \pm 0,7$) нг/мл соответственно в 1-й и 2-й подгруппах.

Средние значения уровня Т в обеих подгруппах у пациентов без РПЖ были практически идентичными (19 и 19,3 нмоль/л). Существенно отличались лишь средние значения отношения Т/ПСА: у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл этот показатель был в 5,2 раза выше. Сравнительный анализ уровня Т, ПСА и Т/ПСА в контрольной группе представлен на рис. 3.

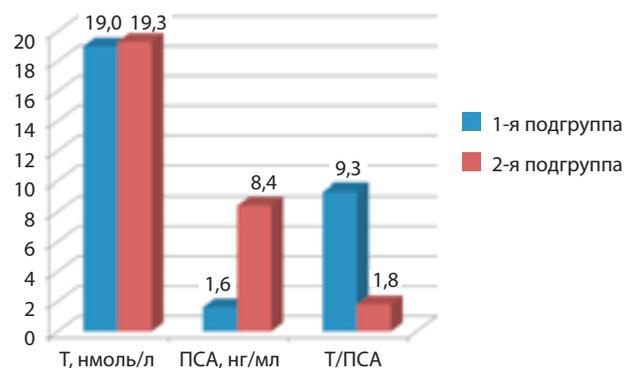


Рис. 3. Сравнительный анализ уровней Т, ПСА и отношения Т/ПСА в контрольной группе

Выявленные низкие значения отношения Т/ПСА среди пациентов контрольной группы могут указывать

на высокую вероятность выявления РПЖ при последующей (возможно, сатурационной) биопсии. Так, при повторной биопсии ПЖ у пациентов с ПИН высокой степени (контрольная группа) в последующем был подтвержден диагноз РПЖ.

Сравнительный анализ значений Т, ПСА и отношения Т/ПСА в обеих группах представлен на рис. 4.

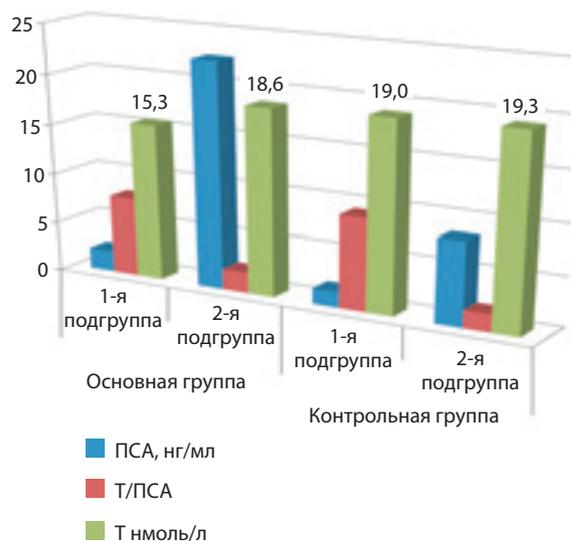


Рис. 4. Сравнительный анализ значений Т, ПСА и отношения Т/ПСА в обеих группах

Более детальное изучение уровня Т среди пациентов обеих групп показал, что значения Т ниже нормальных показателей (< 12 нмоль/л) были отмечены только у пациентов с РПЖ. Анализ 7 случаев РПЖ при низких значениях сывороточного Т представлен на рис. 5.

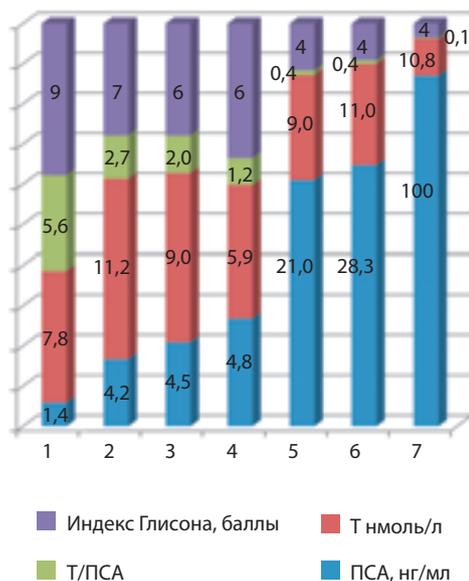


Рис. 5. Сравнительный анализ значений уровня ПСА, отношения Т/ПСА и индекса Глисона у больных РПЖ с низкими значениями Т

Исходя из данных рис. 5, следует, что у 1 пациента с самым низким значением ПСА (1,4 нг/мл) и уровнем концентрации Т 7,8 нмоль/л имели место самые высокие показатели отношения Т/ПСА (5,6) и индекса Глисона (8–9). Анализ этого клинического наблюдения выявил ряд особенностей в течении заболевания: отдаленные метастазы в кости скелета, отсутствие эффекта от полной андрогенной блокады с прогрессированием опухолевого процесса, молниеносное течение (через 5 мес от начала лечения) с летальным исходом.

Обращает внимание тот факт, что у остальных ($n = 6$) пациентов при увеличении значений ПСА (от 4,2 до 100 нг/мл) и уменьшении значений отношения Т/ПСА (от 2,7 до 0,1) отмечаются более низкие индексы Глисона (снижение от 7 до 4). Если сравнивать индексы Глисона у 3 и 5 пациентов, у которых значения концентрации Т были идентичными, то в случае с более низким уровнем концентрации ПСА (4,5 нг/мл) индекс Глисона был достоверно выше (7 против 4).

В группе пациентов с РПЖ при уровне концентрации Т > 12 нмоль/л индекс Глисона не превышал 5–6, а средний уровень Т/ПСА был равен 4. Однако в ряде случаев при низком индексе Глисона (4) был отмечен высокий уровень отношения Т/ПСА (6,2). В случае с недифференцированным РПЖ при нормальном уровне концентрации сывороточного Т отношение Т/ПСА было самым высоким (11,9).

Исходя из вышеизложенного следует, что снижение значений Т/ПСА может указывать на высокую вероятность выявления РПЖ при биопсии, но абсолютно не коррелирует с индексом Глисона. Так, у пациента

с РПЖ и высоким индексом Глисона (8–9) данное отношение составляло 5,6, а у пациента с низким индексом Глисона (4) — 6,2. Максимальное значение отношения Т/ПСА наблюдалось у пациента с недифференцированным РПЖ (11,9).

Заключение

В ходе настоящего исследования нами установлено, что у большинства пациентов старше 50 лет уровень сывороточного Т находился в пределах допустимой нормы, однако значения Т ниже пороговых (< 12 нмоль/л) отмечены у пациентов с РПЖ, что может указывать на более сложные гормональные перестройки.

Низкий уровень сывороточного Т при нормальных показателях уровня ПСА, по данным анализа наблюдений, служат индикатором выявления форм РПЖ с высокой степенью градации по шкале Глисона, молниеносным течением и метастазированием, рефрактерных к стандартной антиандрогенной терапии, с плохим прогнозом в плане выживания. В отношении данной категории пациентов в случае раннего выявления заболевания необходимо как можно скорее прибегнуть к максимально полному радикальному лечению.

Низкие значения отношения Т/ПСА указывают на высокую вероятность выявления РПЖ при биопсии, но не коррелируют со степенью злокачественности по шкале Глисона, т. е. не имеют прогностической ценности в плане дальнейшего лечения и выживания.

Вопрос взаимосвязи андрогенного дефицита и РПЖ в аспекте первичной диагностики и прогноза лечения остается открытым и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. М., 2006.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003; с. 435–553.
3. Печерский А.В. Частичный возрастной андрогенный дефицит. Влияние на развитие метаболического синдрома и патологии предстательной железы. СПб., 2005; с. 7–41.
4. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И. и др. Заболеваемость раком предстательной железы, почки и мочевого пузыря в России и Омской области. Онкоурология 2008;1:63–7.
5. Оха У.К., Логью Дж. Рак простаты. М.: РидЭлсивер, 2009. 174 с.
6. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М., 2002; с. 7–41.
7. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран О.Б. и др. Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы. Онкоурология 2005;3:31–8.
8. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.И. Андрогены и канцерогенез. Рос хим журн 2005;1:104–11.
9. Каррузерс М. Революция тестостерона. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
10. Hoffman M.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer. J Urol 2000; 163:824–7.
11. Hsing A.W. Hormones and prostate cancer: what's next? Epidemiol Rev 2001;23:42–58.
12. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. Clin Endocrin Metab 1983;56:1278–81.
13. Evans B.A. J., Griffiths K., Morton M.S. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. J Endocrinol 1995; 147:295–302.
14. Sean A. Bydder, David I. Prostate cancer following testosterone replacement in klinefelter syndrome. ANZ J Surgery 2007; 77:93–4.
15. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B. et al. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study. Clin Endocrinol 1991;73(2):1016–25.
16. Dallera V.F., Hosang N., Konety B. et al. Sociodemographic predictors of prostate cancer risk category at diagnosis: Unique patterns of significant and insignificant disease. J Urol 2009;181:1622–7.
17. Catalona W.J. Prostate — cancer screening. N Engl J Med 2009; 361:202–5.
18. Cooperberg M.R., Carrol P.R. Prostate — cancer screening. N Engl J Med 2009; 361:203 — 205.

19. Дедов И.И., Калиниченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
20. Михайличенко В.В., Александров В.П., Федосенко В.Н. и др. Особенности клинического течения и лечения возрастного андрогенного дефицита. Медлайн-Экспресс 2006; 5, 6(188):88–90.
21. Russo J., Russo I.H. Differentiation and breast cancer. *Medicina (B. Aires)* 1997;57(Suppl 2):81–91.
22. Богданов А.Б., Велиев Е.И. Современные возможности терапии андрогенного дефицита у мужчин. *Фарматека*, 2007; 10:42–7.
23. Lignans Interfering with 5 α -Dihydrotestosterone Binding to Human Sex Hormone-Binding Globulin Matthias Schottner, Gerhard Spiteller; *Journal of Natural Products*, 1998, Vol. 61, No. 1 2. Inhibition of 5 α -reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and Isoflavonoids;
24. Борисов В.В., Калиниченко С.Ю., Тишова Ю.А. Возрастной андрогенный дефицит: реальность и перспективы. *Врач* 2007;2:10–3.
25. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм, особенности диагностики, клиники и лечения. *Фарматека* 2007;11:30–7.
26. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 18–34, 142–8.
27. Morgentaler A., Bruning III C.O., DeWolf W.C. Incidence of occult prostate cancer among men with low total or free serum testosterone. *JAMA* 1996; 276:1904–6.