

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ, МОНИТОРИНГЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Ф. Трапезникова, А.П. Морозов, А.А. Морозов

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

В статье рассмотрены вопросы, касающиеся определения клинического значения и возможностей использования маркеров в ранней диагностике рака предстательной железы. Впервые в отечественной практике на значительном клиническом материале одновременно проведено определение ряда молекулярно-биологических маркеров в сыворотке крови, что позволяет улучшить клиническую диагностику рака предстательной железы на добиопсийном этапе. Анализ полученных клинических, морфологических и биохимических данных свидетельствует о значимости молекулярно-биологических маркеров для диагностики и прогноза рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, онкомаркеры, факторы роста, костные метастазы.

APPLICATION OF MODERN METHODS IN DIAGNOSIS, MONITORING, AND PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER

M.F. Trapeznikova, A.P. Morozov, A.A. Morozov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Some problems of defining clinical significance and opportunities of using markers in early diagnostics of prostate cancer were presented in the article. First in Russian practice, determination of the series of serum molecular biological markers was carried out simultaneously in a considerable clinical material, which allows a pre-biopsy clinical diagnosis of the prostate cancer. Analysis of clinical, morphologic, and biochemical data obtained is indicative of the significance of molecular biologic markers in diagnosis and prognosis of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, oncomarkers, growth factors, osteal metastases.

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время считается одной из наиболее актуальных, так как среди злокачественных новообразований мочеполовых органов этот вид опухоли выявляется наиболее часто [4, 8, 9]. По данным отечественных и зарубежных авторов [5, 12], РПЖ занимает второе место и в последнее десятилетие имеет постоянную тенденцию к росту, уступая первое место меланоме. Высокие показатели летальности при РПЖ обусловлены длительным скрытым и бессимптомным развитием опухолевого процесса. Уже при первичном обращении от 60 до 80% больных имеют отдаленные метастазы [1, 3]. Кроме того, по данным ряда авторов, через 18-25 месяцев после начала антиандрогенной терапии у большинства больных развивается гормонорезистентность опухоли и, как следствие, прогрессирование ее роста и метастазирование. Эти факторы объясняют низкую выживаемость данного контингента больных и являются ведущей причиной смерти от РПЖ [2].

Одним из наиболее важных направлений в исследовании РПЖ является изучение метаболизма андрогенов в опухоли [7]. В настоящее время есть все основания полагать, что гормональное действие андрогенов в большинстве тканей-мишеней не столько осуществляется теми андрогенами, которые поступают в них из крови, сколько идет за счет образования активных метаболитов в самих тканях, в первую очередь андрогена-эффектора [17]. Из крови в ткань поступают неактивные андрогены-предшественники, источником которых являются стероидогенные ткани – половые железы и надпочечники. Качественный и количественный состав андрогенов в ткани-мишени зависит не только от секреции их половыми железами и надпочечниками, но и от активности ферментов метаболизма андрогенов в этой ткани, что обуславливает содержание каждого отдельного андрогена в клетке-мишени [6].

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме неоангиогенеза в злокачественных новооб-

разованиях, так как обнаружена тесная связь между активностью процессов ангиогенеза в первичной опухоли и ее склонностью к инвазивному росту и метастазированию. При РПЖ этой проблемой стали активно заниматься в последнее десятилетие. Получены предварительные данные о важном клиническом значении этого показателя.

Несмотря на то, что простатический специфический антиген (ПСА) считается общепризнанным опухолевым маркером и широко используется в диагностике и мониторинге РПЖ, его применение в ранней диагностике ограничивается низкой специфичностью, которая обусловлена повышением концентрации маркера в сыворотке крови при неопухолевых заболеваниях предстательной железы, а также у здоровых мужчин в пожилом возрасте [4]. Исследователи предполагают, что одновременное определение активности ПСА и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) может иметь значение в дифференциальной диагностике РПЖ, однако это требует дальнейших исследований.

Мощными аутокринно-паракринными регуляторами роста раковых клеток считаются инсулиноподобные факторы роста I и II типов (IGF1, IGF2), которые непосредственно стимулируют процессы репликации и дифференцировки опухольтрансформированных клеток [13, 14]. Однако, несмотря на активные экспериментальные и клинические исследования, однозначного понимания роли IGF-подобных пептидов и их рецепторов при РПЖ до сих пор нет.

По данным клинических исследований, 54-85% первичных больных РПЖ имеют метастазы в кости, которые чаще всего поражают таз и пояснично-крестцовый отдел позвоночника, что приводит к опасным для жизни осложнениям и в конечном итоге к гибели больных. Появление новых эффективных подходов к лечению метастазов в кости делает весьма актуальной проблему их своевременной диагностики. Используемые для этого в клинической практике рентгенологические и радиоизотопные методы исследования скелета не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью [11, 18]. По данным литературы, межмолекулярные пиридиновые связи коллагена, пиридинолин (Пид) и дезоксипиридинолин (Дпид), экскретирующиеся с мочой в составе коллагеновых фрагментов при деструкции костного матрикса, являются объективными критериями интенсивности костной резорбции при заболеваниях скелета метаболического характера [15, 16]. Сведения литературы, касающиеся изучения пиридиновых связей коллагена при метастатическом поражении скелета у больных РПЖ, немногочисленны, а их клиническую значимость продолжают изучать.

Другим наиболее экспериментально и клинически изученным биохимическим маркером костного метастазирования является активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и, прежде всего, ее костного изофермен-

та [19, 20]. Несмотря на общее признание этого фермента как рутинного теста, до настоящего времени не существует единого мнения о специфичности и взаимосвязи изменений ЩФ с другими биохимическими и клиническими критериями метастатического поражения скелета при РПЖ.

Одной из наиболее важных характеристик опухоли является потенциал ее пролиферативной активности [10]. Известно, что пролиферативный антиген Ki-67 тесно связан с биологически агрессивным поведением ряда опухолей, при этом выявлена значительная связь между показателем экспрессии антигена Ki-67 в опухоли и временем прогрессирования заболевания, метастатическим статусом, что, вероятно, может иметь клиническое значение при РПЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе проведены исследования у 178 пациентов в возрасте от 48 до 83 лет с новообразованиями предстательной железы, которые обследовались и получали лечение в клинике урологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с января 2001 по март 2006 г. Диагноз у всех пациентов установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования. У большинства больных выявлен мелкоацинарный РПЖ.

Больные с новообразованиями предстательной железы были разделены на две группы: в 1-й группе было 52 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), их средний возраст составлял $66,9 \pm 2,7$ лет, во 2-й – 126 больных РПЖ в возрасте $66,4 \pm 1,2$ лет. Группу контроля составили 85 практически здоровых мужчин (средний возраст $64,5 \pm 2,2$ лет). В группе больных ДГПЖ медиана длительности анамнеза составила 12 месяцев, у больных РПЖ – 11 месяцев. Наибольшее число больных РПЖ имели степень дифференцировки опухоли по Глиссону, равную 6-7 (табл. 1).

Важным диагностическим показателем при заболеваниях предстательной железы является пороговый уровень общего ПСА в сыворотке крови пациентов. Кроме того, для оценки диагностической значимости при анализе использовали также пороговые значения VEGF и белки 1-го типа, связывающие инсулиноподобные факторы роста (IGFBP1) в сыворотке крови пациентов, выбранные по результатам собственных исследований.

При использовании пороговых значений общего ПСА (10 нг/мл), VEGF (160 пг/мл) и IGFBP1 (65 нг/мл) в сыворотке крови пациентов с новообразованиями предстательной железы мы предлагаем следующий алгоритм диагностических решений:

1-й этап: если уровень общего ПСА в сыворотке крови превышает 31 нг/мл, то больного следует отне-

Таблица 1

Степень дифференцировки РПЖ по Глисону

Степень дифференцировки (баллы)	Количество наблюдений, абс.	Частота выявления, %
4	13	10,3
5	18	14,3
6	40	31,8
7	42	33,3
8	13	10,3

сти к классу РПЖ с вероятностью 100% (95% CI=86,8-100%)¹.

2-й этап: если уровень общего ПСА в сыворотке крови находится в пределах 10-31 нг/мл и при этом: а) когда уровень VEGF в сыворотке крови превышает 160 пг/мл, то пациента следует отнести к классу РПЖ с вероятностью 100% (95% CI=63,1-100%); б) когда уровень VEGF в сыворотке крови менее 160 пг/мл, то вероятность РПЖ составляет 66,7% (95% CI=52,3-71,9%).

3-й этап: если уровень общего ПСА в сыворотке крови не превышает 10 нг/мл и при этом: а) когда уровень IGFBP1 в сыворотке крови менее 65 нг/мл, то пациента следует отнести к классу РПЖ с вероятностью 100% (95% CI=74,0-100%); б) когда уровень IGFBP1 в сыворотке крови превышает 65 нг/мл, то вероятность РПЖ составляет 40% (95% CI=13,2-44,8%).

Таким образом, при одновременном использовании уровней общего ПСА, VEGF и IGFBP1 в сыворотке крови возможно определение индивидуальной вероятности правильного диагноза до выполнения биопсии, при этом у 42,5% пациентов вероятность правильного диагноза составляла 100%. Вероятность правильной диагностики РПЖ снижается, если величины находятся в следующих пределах: общий ПСА – 10-31 нг/мл при уровне VEGF до 160 пг/мл; общий ПСА – до 10 нг/мл при уровне IGFBP1 более 65 нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что определение ряда маркеров (ростовых факторов, связывающих ростовые факторы белков одновременно с общим ПСА) в сыворотке крови пациентов с заболеваниями предстательной железы позволяют повысить точность клинической диагностики РПЖ. По нашему мнению, уровни VEGF, IGF1, IGF2 и IGFBP1 в сыворотке крови больных можно использовать в качестве молекулярных маркеров вместе с уровнем общего ПСА в сыворотке крови при диагностике РПЖ. Отличия в уровне изученных маркеров у практически здоровых мужчин (группа сравнения) указывают на

возможность использования этих показателей у пациентов старше 40 лет с целью раннего выявления РПЖ, что будет способствовать более эффективному лечению этих заболеваний и улучшению качества жизни больных.

Концентрация основных андрогенов в сыворотке крови и активность 17β-гидроксистероидредуктазы (17β-ГСР) в биоптатах РПЖ и ДГПЖ. При определении общей редуктазной активности 17β-ГСР в биоптатах новообразований предстательной железы различного гистологического строения у всех больных в сыворотке крови определяли концентрацию основных андрогенов – тестостерона, 5α-ДГТ и А4. Во всех биоптатах опухолей предстательной железы была обнаружена редуктазная активность 17β-ГСР, которая варьировала в широких пределах. Самая низкая активность 17β-ГСР была выявлена в растворимой фракции ДГПЖ (18 пкмоль/мг белка). В РПЖ (249 пкмоль/мг белка) и при простатической интраэпителиальной активности (PIN) 155 пкмоль/мг белка активность этого фермента была на порядок выше, чем при ДГПЖ ($p < 0,0001$ для ДГПЖ vs РПЖ и PIN по критерию Спирмена), но при этом активности 17β-ГСР в биоптатах PIN и РПЖ достоверно не отличались между собой. Следовательно, редуктазную активность 17β-ГСР в растворимой фракции биоптатов можно расположить в следующем порядке РПЖ ≥ PIN >> ДГПЖ. Эти данные нами получены впервые.

Ни в одном наблюдении не обнаружено отличий в концентрации тестостерона, 5α-дигидротестостерона (5α-ДГТ) и А4 в сыворотке крови больных всех трех групп, а средняя концентрация этих андрогенов в сыворотке крови больных опухолями предстательной железы не превышала пороговых значений их нормальных величин. Обнаружена прямая зависимость между концентрацией в сыворотке крови тестостерона и 5α-ДГТ у больных ДГПЖ ($r=0,614$ и $p=0,007$).

При анализе результатов по определению редуктазной активности 17β-ГСР в растворимой фракции опухолей предстательной железы представлялось важным определить связь между этой активностью 17β-ГСР и концентрацией в сыворотке крови больных основных андрогенов, особенно тестостерона и

¹ CI – коэффициент вероятности.

А4. Только в группе больных РПЖ нами была обнаружена прямая корреляционная зависимость между редуктазной активностью 17β -ГСР и концентрацией А4 в сыворотке крови ($r=0,638$ и $p=0,0047$). Эта связь, по-видимому, имеет большое значение именно для РПЖ.

Полученные нами сравнительные данные по определению редуктазной активности 17β -ГСР в опухолях предстательной железы впервые позволяют заключить, что высокая редуктазная активность 17β -ГСР может быть связана с развитием РПЖ.

Маркеры резорбции костной ткани в моче больных РПЖ. При сравнительном определении концентрации пиридинолина (Пид) в моче было установлено, что концентрация этого маркера у больных РПЖ с верифицированными метастазами в костях была достоверно выше (149,7 нмоль/ммоль креатинина, $p<0,001$), чем у больных РПЖ без метастазов в костях (59,5 нмоль/ммоль креатинина) и примерно в 4 раза выше, чем в контрольной группе здоровых мужчин (37,1 нмоль/ммоль креатинина).

Экскреция с мочой дезоксипиридинолина (Дпид) коррелировала с концентрацией Пид: концентрация Дпид в моче больных РПЖ с метастазами в костях достоверно превышала (45,3 нмоль/ммоль креатинина, $p<0,001$) соответствующий показатель в группе больных РПЖ без метастазов в костях (16,5 нмоль/ммоль креатинина) и в 4,3 – в контрольной группе (10,6 нмоль/ммоль креатинина).

Необходимо отметить высокую вариабельность концентрации пиридиновых связей коллагена в моче больных РПЖ с метастатическим поражением скелета по сравнению с пациентами без метастазов в костях и практически здоровыми мужчинами. Так, уровень экскреции Пид с мочой у больных РПЖ без метастазов в костях и в контрольной группе варьировал значительно в меньших пределах, чем у больных РПЖ с поражением скелета. При этом степень усиления экскреции Пид превышала показатели контрольной группы в 2-13 раз. Концентрация Дпид в моче больных РПЖ с метастазами в костях также отличалась значительно большей вариабельностью значений по сравнению с пациентами без метастазов и группой контроля, а степень усиления экскреции Дпид у больных с метастазами в костях была больше показателей контрольной группы в 2-8 раз.

При анализе распределения показателей концентрации Пид и Дпид мочи в исследуемых группах больных (рис. 1 и 2) выявлена высокая частота повышения Пид в моче больных РПЖ с метастазами в костях. Так, усиление экскреции Пид по отношению к верхней границе нормы (60,4 нмоль/ммоль креатинина) наблюдали у 77,5% больных. При этом более чем у половины больных обнаружено значительное (вдвое и более) превышение нормальной concentra-

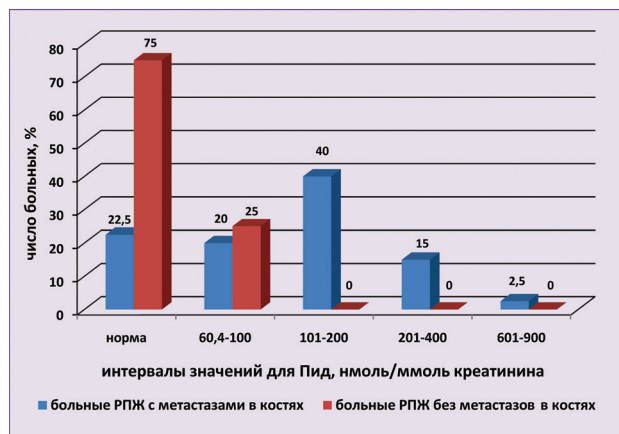


Рис. 1. Распределение величин концентрации Пид в моче больных РПЖ с метастазами и без метастазов в костях

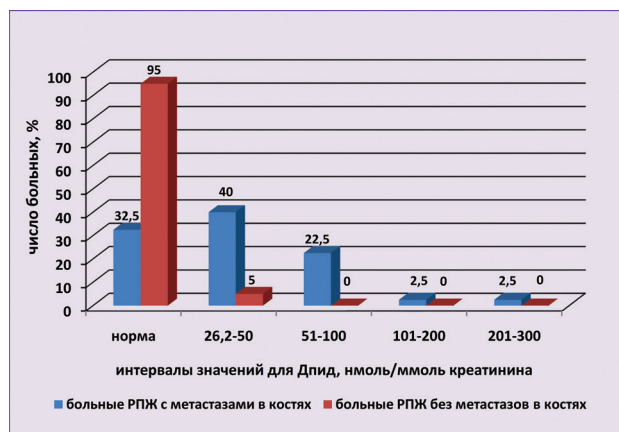


Рис. 2. Распределение величин концентрации Дпид в моче больных РПЖ с метастазами и без метастазов в костях

ции Пид в моче: его максимальное значение составляло 837 нмоль/ммоль креатинина.

Необходимо отметить, что повышение концентрации Пид в моче по сравнению с контрольной группой отмечено и у больных РПЖ без метастатического поражения скелета ($p<0,001$). Так, увеличение концентрации Пид было обнаружено у пяти пациентов без метастазов в костях (четверть больных данной группы), однако степень усиления экскреции по отношению к верхней границе нормы была незначительной: в среднем в 1,6 раза. Следует отметить, что нормальные показатели Пид в моче ($\geq 60,4$ нмоль/ммоль креатинина) были отмечены только у девяти больных с поражением скелета (22,5% больных данной группы). В то же время, в группе больных РПЖ без метастазов в костях нормальные значения Пид наблюдали у 75%.

Уровень Дпид в моче больных РПЖ с метастазами в костях коррелировал с уровнем Пид. Самая высокая концентрация Дпид обнаружена нами в моче больных РПЖ с метастазами в костях. При этом уровень Дпид в моче превышал верхнее значение нормы

(26,2 нмоль/ммоль креатинина) у 67,5% больных, а более чем у 20% пациентов обнаружено трехкратное увеличение нормальных показателей Дпид в моче, которое достигало 218,4 нмоль/ммоль креатинина. У больных РПЖ без метастатического поражения скелета также наблюдали повышение уровня Дпид в моче по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При этом только у 5% больных обнаружено увеличение концентрации Дпид, и степень усиления экскреции Дпид по отношению к верхней границе нормы была незначительной: в среднем в 1,3 раза.

Нормальный уровень Дпид в моче ($\leq 26,2$ нмоль/ммоль креатинина) был отмечен только у 32,5% больных РПЖ с поражением скелета. В то же время в группе больных РПЖ без метастазов в костях нормальный уровень Дпид был обнаружен у 95%.

Отмечена значительно более высокая частота и степень повышения уровня Пид и Дпид в моче больных РПЖ с метастазами в костях по сравнению с теми пациентами, которые не имели клинических признаков поражения скелета, и практически здоровыми мужчинами.

Для сравнения точности и специфичности выявленных изменений экскреции Пид и Дпид с мочой при поражении скелета метастазами РПЖ нами проведено определение этих маркеров у 10 мужчин с ДГПЖ, включенных в исследование (табл. 2).

Как видно из табл. 2, уровни Пид и Дпид в моче больных ДГПЖ варьировали в небольших пределах. Средние уровни экскреции Пид и Дпид в группе ДГПЖ составили 46,8 и 13,1 нмоль/ммоль креатинина соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$), достоверно отличаясь от уровней у больных РПЖ с метастазами в костях (рис. 3 и 4). Полученные данные свидетельствуют о резком отличии степени повышения экскреции пиридиновых связей коллагена в группе больных РПЖ с метастазами в костях по сравнению с больными ДГПЖ. Более того, если нормальные показатели Пид и Дпид (≤ 60 и ≤ 26 нмоль/ммоль креатинина соответственно) у пациентов с метастатическим поражением скелета были обнаружены в 22,5 и 32,5% случаев, то при ДГПЖ нормальные значения Пид и Дпид наблюдали в подавляющем большинстве случаев. При этом экскреция Пид с мочой превышала нормальный уровень только

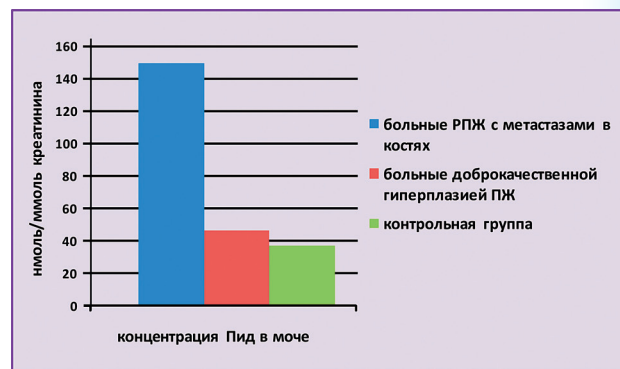


Рис. 3. Средние уровни экскреции Пид с мочой у больных РПЖ и ДГПЖ

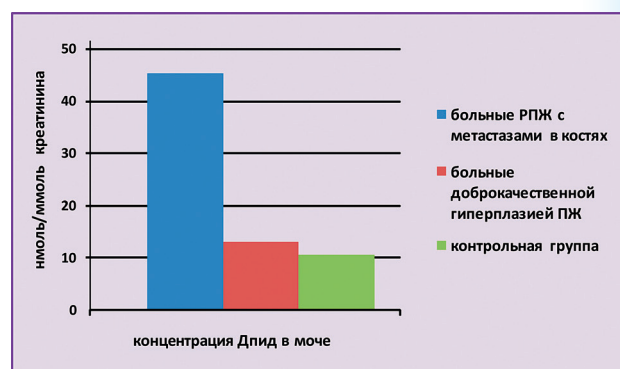


Рис. 4. Средние показатели экскреции Дпид с мочой у больных РПЖ и ДГПЖ

у 20% пациентов с ДГПЖ, а концентрация Дпид в моче у этой группы больных оставалась в пределах нормы в 100% наблюдений. Кроме того, средние уровни Пид и Дпид у больных РПЖ с метастазами в костях превышали соответствующие показатели у пациентов с ДГПЖ в 3,2 и 3,5 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях). Средние уровни пиридиновых связей коллагена в моче больных ДГПЖ незначительно превышали соответствующие показатели контрольной группы: для Пид – в 1,3 раза, для Дпид – в 1,2 раза.

Таким образом, анализ данных, полученных при сравнительном исследовании концентрации пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче больных РПЖ с метастазами в костях, свидетельствовал о значитель-

Таблица 2

Интервалы значений пиридинолина и дезоксипиридинолина в контроле, при РПЖ и ДГПЖ

Показатели	Больные РПЖ с метастазами в костях	Больные ДГПЖ	Контрольная группа
Пид, нмоль/ммоль креатинина	50-837	39-68	18-60
Дпид, нмоль/ммоль креатинина	8,7-218	9,2-20	4,9-26

ном усилении их экскреции более чем у 65% больных. Это сопровождается развитием остеосклероза и говорит о наличии выраженной резорбции костной ткани при метастазах РПЖ в кости. Отсутствие или незначительное повышение экскреции пиридиновых связей коллагена с мочой у больных РПЖ без поражения скелета, больных ДГПЖ и практически здоровых мужчин может свидетельствовать о высокой диагностической специфичности выявленных изменений.

Экспрессия маркеров в опухолях предстательной железы. Проведен морфологический анализ биопсийного материала из предстательной железы 50 пациентов, у которых выявлен преимущественно мелкоацинарный рак разной степени дифференцировки по Глиссону. Так, РПЖ по градации Глиссона 4 обнаружен в четырех наблюдениях, 5 – в семи, 6 – в 17, 7 – в 17, 8 – в пяти случаях. Иногда наряду с мелкоацинарными структурами опухоли выявлены участки крупноацинарного рака.

Проведено иммуногистохимическое исследование всех биоптатов опухолей с использованием антител к белкам рецептора эпидермального фактора роста (Her-2/neu), рецепторов андрогенов (РА) и Ki-67. Реакция с антителом к Her-2/neu в подавляющем большинстве РПЖ была отрицательной, а в двух наблюдениях выявлена слабopоложительная реакция в цитоплазме части клеток. Только у одного больного ДГПЖ экспрессия Her-2/neu была равна «+».

В новообразованиях предстательной железы преобладала выраженная экспрессия (+++) РА: 81,8% – в ДГПЖ и 96,2% – в РПЖ как в ядрах раковых клеток, так и в ядрах эпителия неизмененной предстательной железы и в участках PIN-II. Отмечена также положительная реакция в ядрах стромальных клеток железы. В одном наблюдении эта реакция была слабopоложительной, причем по гистологической картине опухоль не имела каких-либо особенностей строения. Положительная реакция на РА, по-видимому, может быть весьма полезным маркером при уточнении гистогенеза метастатического очага поражения в костях, когда не выявлен первичный источник опухоли.

Уровень экспрессии антигена пролиферативной активности Ki-67 определяли в опухоли 50 больных РПЖ и 13 пациентов с ДГПЖ. Частота новообразований предстательной железы с отсутствием экспрессии белка Ki-67 в опухоли составила 76,9% у больных ДГПЖ и 23,1% – у больных РПЖ. При сопоставлении значений показателя экспрессии Ki-67 в опухоли больных РПЖ и ДГПЖ оказалось, что среднее значение Ki-67 у пациентов с ДГПЖ составило $17,5 \pm 6,8\%$, у больных РПЖ – $18,0 \pm 2,4\%$ ($p > 0,05$). Эти данные позволяют утверждать, что отсутствие экспрессии белка Ki-67 в опухоли предстательной железы может указывать на доброкачественный характер поражения органа.

Экспрессия Ki-67 в опухоли не была связана с возрастом больных РПЖ. Не выявили корреляционной зависимости у больных РПЖ между показателем экспрессии Ki-67 в опухоли и показателями общего ПСА, IGF1, IGF2, VEGF, IGFBP1, IGFBP3 в сыворотке крови. Показатель Ki-67 не был достоверно связан с показателем распространенности T (TNM) ($p = 0,8$). Так, при T₁ показатель равнялся $20 \pm 14,0\%$ ($n = 2$), при T₂ – $17,9 \pm 8,2\%$ ($n = 9$), при T₃ – $19,0 \pm 2,6\%$ ($n = 22$), при T₄ – $9,8 \pm 2,6\%$. У четырех больных РПЖ с отдаленными метастазами значение Ki-67 составило $11,7 \pm 2,7\%$. Уровень экспрессии Ki-67 в опухоли (табл. 3) был связан со степенью дифференцировки РПЖ по Глиссону.

Данное исследование указывает на то, что в сыворотке крови пациентов с заболеваниями предстательной железы возможно определение комплекса некоторых биохимических показателей, позволяющих уточнить клиническую диагностику. Кроме того, имеются отличия изучаемых маркеров у обследованных мужчин в группе сравнения (практически здоровые люди), а также возможность использования ряда биохимических показателей у мужчин после 40 лет с целью раннего выявления новообразований предстательной железы. Это будет способствовать эффективному лечению и реабилитации больных с патологией предстательной железы.

Таблица 3

Уровень экспрессии Ki-67 в РПЖ с учетом степени дифференцировки опухоли по Глиссону

Степень дифференцировки опухоли	Число больных	Ki-67, %	Пределы колебания
4	4	$6,5 \pm 3,0$	2-15
5	7	$11,3 \pm 3,0$	2-21
6	17	$18,2 \pm 3,2$	5-55
7	17	$17,7 \pm 4,6$	3-83
8	5	$37,0 \pm 12,1$	4-75

Клинико-морфологические и биохимические показатели в оценке прогноза рака предстательной железы. Анализ пятилетней безрецидивной выживаемости проведен у 126 больных РПЖ. Рецидив заболевания в виде метастазов и (или) продолженного роста первичной опухоли выявлен у 72 больных (57,1%), пятилетняя безрецидивная выживаемость в общей группе больных составила $28,8 \pm 5,9\%$. Наиболее высокий риск развития рецидива у обследованной группы больных РПЖ обнаружен на втором-третьем году жизни от начала лечения.

Проведена оценка безрецидивной выживаемости больных РПЖ в группах с различным показателем распространенности Т (TNM). При этом пациенты со стадией заболевания T_1 из-за небольшого количества наблюдений были объединены с группой больных РПЖ с T_2 -стадией, а больные со стадией T_4 – с T_3 . Двое больных с распространенностью T_1 наблюдаются в течение 5 лет без признаков прогрессирования заболевания. Пятилетняя безрецидивная выживаемость 20 больных с показателем распространенности T_2 составила $55,6 \pm 16,6\%$ (медиана времени обнаружения рецидива не достигнута). В группе из 52 больных РПЖ с распространенностью заболевания T_3 пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $35,7 \pm 9,9\%$ (медиана $36,1 \pm 7,9$ мес). Из восьми больных со значительной распространенностью процесса (T_4) у шести развились метастазы в течение первых двух лет от начала лечения, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 0%.

Неудовлетворительные результаты лечения отмечены у больных РПЖ с наличием отдаленных метастазов, выявленных при первичном обследовании. Так, в группе из 72 больных РПЖ при отсутствии отдаленных метастазов пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $47,6 \pm 9,0\%$, тогда как в группе из 14 больных с наличием отдаленных метастазов – $35,7 \pm 19,9\%$. Медианы времени до развития рецидива составили $39,6 \pm 6,3$ и $20,6 \pm 11,2$ месяцев соответственно, однако эти различия статистически незначимы ($p=0,096$).

Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости больных РПЖ был достоверно выше в группе из 46 больных с показателем Глисона менее 6 ($86,1 \pm 7,5\%$) и снижался при повышении степени дифференцировки опухоли. Так, при показателе Глисона, равном 6, у 34 больных пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $31,3 \pm 12,6\%$ (медиана 27,0 мес), при показателе Глисона 7 у 36 больных пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $27,1 \pm 13,7\%$ (медиана 24,6 мес), при показателе Глисона 8 у всех 10 больных РПЖ развился рецидив заболевания в первые 5 лет от начала лечения (медиана 26,0 мес) ($p=0,03$). Эти данные указывают на то, что при РПЖ с прогнозом заболевания связана не только

распространенность процесса, но и степень дифференцировки опухоли.

Недостоверно более высокие показатели безрецидивной выживаемости отмечены в группе молодых пациентов. Так, у 26 больных в возрасте до 60 лет пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $64,8 \pm 14,3\%$, у 56 больных в возрасте от 60 до 70 лет – $46,1 \pm 10,7\%$, у 40 больных старше 70 лет – $47,9 \pm 11,9\%$.

Были оценены различия в показателях безрецидивной выживаемости больных РПЖ в группах с пороговыми значениями общего ПСА равными 10 нг/мл (рис. 5). Так, в группе 80 больных РПЖ с исходным уровнем общего ПСА в сыворотке крови до 10 нг/мл показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составил $66,7 \pm 11,1\%$ (медиана периода времени до развития рецидива не достигнута), тогда как у 36 больных при значениях общего ПСА более 10 нг/мл пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $11,1 \pm 6,2\%$ (медиана $25,1 \pm 7,8$ мес), различия статистически достоверны ($p=0,001$).

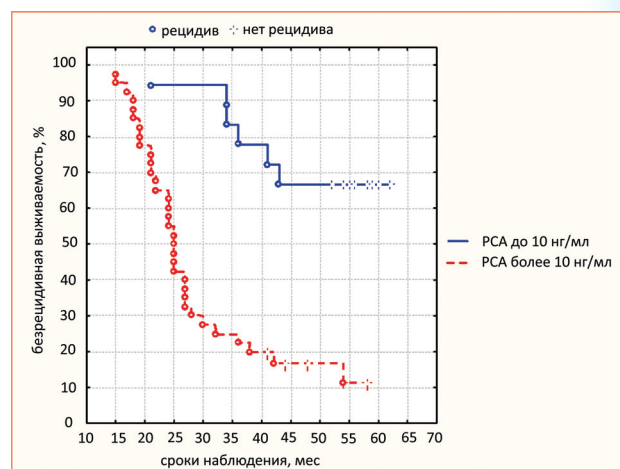


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от исходного содержания общего ПСА в сыворотке крови

Проанализированы различия в показателях безрецидивной выживаемости больных РПЖ в группах с пороговыми значениями VEGF, равными 170 пг/мл (рис. 6). В группе из 84 больных РПЖ с уровнем VEGF в сыворотке крови менее 170 пг/мл показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составил $64,7 \pm 11,1\%$ (медиана периода времени до рецидива не достигнута за 5 лет наблюдения), тогда как у 40 больных РПЖ со значениями VEGF более 170 пг/мл она составила $17,1 \pm 6,2\%$ (медиана $25,5 \pm 7,8$ мес), различия статистически достоверны ($p=0,007$).

В то же время различия в показателях безрецидивной выживаемости больных РПЖ в группах с пороговыми значениями IGFBP1, равными 65 пг/мл, были недостоверными ($p=0,7$). Так, в группе из 58 больных

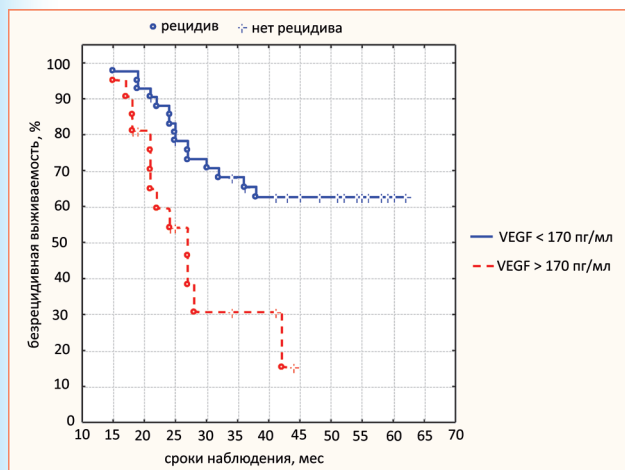


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от исходного содержания VEGF в сыворотке крови

с исходными значениями IGFBP1 в сыворотке крови, равными или менее 65 нг/мл, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $44,6 \pm 7,7\%$ (медиана периода времени до рецидива равнялась $32,4 \pm 7,8$ мес), у 64 больных со значениями IGFBP1 более 65 нг/мл она составила $52,2 \pm 9,5\%$.

Не выявлено различий в показателях безрецидивной выживаемости больных в зависимости от значений IGFBP3 в сыворотке крови, однако более высокие ее показатели обнаружены в группе больных РПЖ с исходным содержанием белка, равным или менее 1500 нг/мл (рис. 7). Так, у 50 больных с низким содержанием IGFBP3 пятилетняя безрецидивная выживаемость при РПЖ составила $60,6 \pm 10,5\%$ (медиана периода времени до развития рецидива за пятилетний срок наблюдения не достигнута), тогда как в группе из 74 больных РПЖ со значениями IGFBP1 в сыворотке крови более 1500 нг/мл она составила $42,0 \pm 8,9\%$ (медиана $31,4 \pm 8,7$ мес).

Наибольшие различия в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости больных РПЖ обнаружены в группах со значениями IGF1 ≤ 40 и более 40 нг/мл, они были статистически недостоверными ($p=0,26$). Так, в группе из 42 больных РПЖ с низким содержанием белка (≤ 40 нг/мл) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $56,1 \pm 12,2$ нг/мл (медиана периода времени до рецидива не была достигнута за пятилетний срок наблюдения), тогда как в группе из 84 больных с более высоким содержанием белка (>40 нг/мл) она составила $47,7 \pm 8,2\%$ (медиана $33,8 \pm 6,4$ мес).

Не выявлено различия в безрецидивной выживаемости больных РПЖ в группах со значениями IGF2 менее и более медианы этого показателя, равной 300 нг/мл ($p=0,97$). Не обнаружено связи с безрецидивной выживаемостью больных РПЖ следующих показателей: VEGF/IGF1, VEGF/IGF2, IGF1/ПСА и IGF2/ПСА.

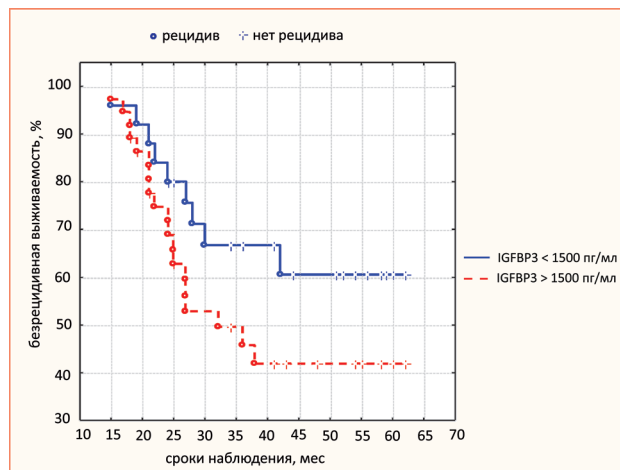


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от исходного содержания IGFBP3 в сыворотке крови

Таким образом, анализ исходных показателей ПСА в сочетании с уровнем VEGF оказывается эффективным не только для уточнения дооперационной диагностики, но и для оценки прогноза заболевания. Наилучшие отдаленные результаты лечения обнаружены у 30 больных с исходным уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл и VEGF ≤ 170 пг/мл. У этих пациентов в течение 5 лет наблюдения рецидив РПЖ не выявлен, тогда как пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе 84 больных, хотя бы с одним неблагоприятным значением из двух указанных выше показателей, была многократно ниже и не превышала 30%.

Многофакторный анализ позволил обнаружить, что с отдаленными результатами лечения больных РПЖ достоверно связаны следующие факторы: показатель Глисона ($p=0,001$), исходные концентрации общего ПСА ($p=0,001$) и VEGF ($p=0,001$) в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, МОНИТОРИНГУ И ПРОГНОЗУ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Совместное определение в сыворотке крови VEGF и общего ПСА позволяет улучшить клиническую диагностику РПЖ на добиопсийном этапе, особенно при уровне ПСА более 10 нг/мл и VEGF менее 160 пг/мл:
 - целесообразно исследование концентрации IGF1, так как у больных РПЖ уровень этого фактора роста прямо пропорционально коррелирует со значениями общего ПСА в сыворотке крови;
 - использование пороговых значений ПСА (10 нг/мл), VEGF (160 пг/мл) и IGFBP1 (65 нг/мл)

позволяет выработать алгоритм диагностических решений, а применение указанных маркеров дает возможность определить индивидуальную вероятность правильного диагноза до выполнения биопсии.

Трактовка этих показателей у мужчин в возрасте старше 40 лет помогает раннему выявлению РПЖ.

2. Первичным методом диагностики метастатического поражения костей при РПЖ является определение экскреции пиридинолина и дезоксипиридинолина с мочой, так как их уровень свидетельствует о высокой диагностической специфичности при деструктивных процессах в костях.

3. Положительная иммуногистохимическая реакция на рецепторы андрогенов в преобладающем числе биоптатов из опухоли предстательной железы – весьма полезный маркер при уточнении гистогенеза метастатического очага поражения в костях, когда не выявлен первичный опухолевый очаг.

С прогнозом РПЖ достоверно связаны: показатель Глисона, исходные концентрации общего ПСА и VEGF в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухаркин Б.В., Матвеев Б.П., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999. 153 с.
2. Важенин А.В., Карнаух П.А. Оценка эффективности современных методов лечения рака предстательной железы // Пробл. клин. мед. 2006. №2 (6). С.36-40.
3. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М., 2005. 240 с.
4. Горюловский Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. М., 1999. 120 с.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. Рос. онкол. научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т.17, №3. С.28-29.
6. Дегтярь В.Г. Роль 5 α -восстановленных 3,17-диолов у человека // Пробл. эндокринолог. 1992. №3. С.32-37.
7. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Метаболизм андрогенов // Успехи совр. биол. 2000. Т.120. С.48-59.
8. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1999. 216 с.
9. Соловов В.А. Оптимизация диагностики рака предстательной железы // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006.
10. Хейфец В.Х., Кветной И.М., Князькин И.В. и др. Роль нейроэндокринных механизмов в онкогеронтологии предстательной железы и мочевого пузыря. СПб., 2004.
11. Чибисова М.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний костей // Мед. радиол. 1993. №9. С.13-16.
12. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. Geographical and temporal patterns of incidence and mortality from prostate cancer // Urology. 1995. V.46. P.47-55.
13. Cohen P., Grimberg A. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis // J. Cell. Physiol. 2000. V.183. P.1-9.
14. Grimberg A., Cohen P. Growth hormone and prostate cancer: guilty by association? // J. Endocrinol. Investig. 1999. V.22. P.64-73.
15. Robins S.P. Collagen cross-links in metabolic bone disease // Acta Orthop. Scand. 1995. V.66. P.171-175.
16. Seibel M.J., Robins S.P., Bbelezikian J.P. Urinary cross-links of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease // Trends in Endocrinology and Metabolism. 1992. V.3. P.263-270.
17. Shaw G., Renfree M.B., Leihy M.W. et al. Prostate formation in a marsupial is mediated by the testicular androgen 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol // Proc. Natl. Acad. Sci. 2000. V.97. P.12256-12259.
18. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases // Bone. 1991. V.12. P.9-10.
19. Withold W., Schulte U., Reinauer H. Method for determination of bone alkaline phosphatase activity: analytical performance and clinical usefulness in patients with metabolic and malignant bone diseases // Clin. Chem. 1996. V.42, No.2. P.210-217.
20. Woitge H., Seibel M., Ziegler R. Comparison of total and bone-specific alkaline phosphatase in patients with non-skeletal disorders or metabolic bone diseases // Clin. Chem. 1996. V.42, No.11. P.1796-1804.