

Прогностическая значимость исходных значений сывороточного тестостерона и индекса свободных андрогенов у больных раком предстательной железы

М.Э. Григорьев, С.П. Даренков, О.М. Ермишева, Д.Н. Суренков
Урологическая клиника ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: Ольга Михайловна Ермишева olga2250@mail.ru

Растущая заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и изменчивый характер течения этого заболевания представляет собой важную проблему современности. РПЖ отличается способностью протекать в ряде случаев латентно, что затрудняет скрининг по РПЖ.

Одним из самых популярных опухолевых маркеров РПЖ, используемых для массового скрининга мужчин, является простатический специфический антиген (ПСА). Однако процент выявления РПЖ при нормальных значениях ПСА также весьма высок. Это способствует активному поиску новых маркеров и прогностических факторов РПЖ.

Влияние андрогенов на процесс гормонального канцерогенеза в предстательной железе позволило предположить возможность применения анализа уровня концентрации сывороточного тестостерона и индекса свободных андрогенов у пациентов с низким уровнем ПСА в ранней диагностике и прогнозе РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, индекс свободных андрогенов, простатический специфический антиген, индекс Глисона

Prognostic value of the baseline values of serum testosterone and free androgen index in patients with prostate cancer

M.E. Grigoryev, S.P. Darenkov, O.M. Ermisheva, D.N. Surenkov

Urology Clinic, Russian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The growing incidence of prostate cancer (PC) and its variable nature are an important problem today. PC is distinguished by its latent ability in many cases, which makes its screening difficult.

Prostate-specific antigen (PSA) is one of the most common tumor markers of PC, which are used for mass male screening. However, the detection rate of PC in men with normal PSA values is also very high. This promotes an active search for new markers and predictors of PC.

The effect of androgens on hormonal carcinogenesis in the prostate suggests that the analysis of serum testosterone concentrations and free androgen index may be made in patients with low PSA levels in the early diagnosis and prognosis of PC.

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

Введение

Неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака предстательной железы (РПЖ) делает проблему поиска новых маркеров ранней диагностики и прогноза заболевания особо актуальной [1–6].

В настоящее время программы скрининга мужчин старше 40 лет, направленные на раннее выявление опухолевых заболеваний, рассматриваются как основные составляющие противораковой борьбы [7–11].

«Золотым стандартом» диагностики считается анализ уровня простатического специфического антигена (ПСА) крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ) и пальцевое ректальное исследование (ПРИ) ПЖ [12–17]. Однако данные методы диагностики даже в совокупности не обладают строгой специфичностью в отношении РПЖ. Кроме того, на сегодняшний день опубликованы работы [16, 18], указывающие на то, что РПЖ развивается при низких значениях ПСА. В этом

случае ПСА теряет свою актуальность и прогностическую значимость, более того, не может быть использованным в динамическом мониторинге больных РПЖ.

Анализ данных литературы [19, 20] позволил предположить возможность применения анализа уровня концентрации сывороточного тестостерона (Т) и индекса свободных андрогенов (ИСА) у пациентов с низким уровнем ПСА в ранней диагностике и прогнозе РПЖ.

Цель исследования — улучшение диагностики и дифференциальной диагностики РПЖ на основе включения в стандарты урологического обследования определение уровня концентрации сывороточного Т и ИСА у пациентов с подозрением на РПЖ и нормальным уровнем концентрации ПСА.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ уровней концентрации сывороточного Т и ИСА у больных РПЖ и пациентов с отрицательными результатами биопсии.

Для достижения указанной цели мы поставили перед собой следующие научно-практические задачи: провести анализ прогностической ценности определения уровня концентрации сывороточного Т у мужчин старше 50 лет с подозрением на РПЖ; оценить корреляционную связь уровня концентрации сывороточного Т со степенью дифференцировки клеток РПЖ по шкале Глисона при различных значениях ПСА; установить наличие корреляционной связи соотношения Т/ПСА со степенью дифференцировки клеток РПЖ по шкале Глисона при различных значениях ПСА; оценить степень андрогенного дефицита по ИСА в группах пациентов с верифицированным РПЖ и без РПЖ; выявить корреляционную связь между уровнями концентрации сывороточного Т, секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСГ), ИСА и степенью дифференцировки клеток РПЖ по шкале Глисона; разработать алгоритм ранней диагностики РПЖ с определением значений сывороточного Т, ИСА и соотношения Т/ПСА.

В основу настоящего исследования положены результаты комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследований, проведенных в группе пациентов с подозрением на РПЖ.

Исследование проводилось на базе урологического отделения МУЗ ГБ № 13 г. Саранска и НУЗ «Узловая больница на станции Рузаевка» ОАО РЖД г. Рузаевка за период с 2008 по 2011 г.

С целью верификации диагноза пациентам в условиях урологического отделения проводили мультифокальную биопсию ПЖ (трансректальную или трансперинеальную) по расширенной методике из 12 точек с помощью автоматической биопсийной системы Bard Magnum и специальных одноразовых биопсийных игл 18 размера. При гистоморфологическом анализе полученного при биопсии материала оценивали тип опухоли и суммарный балл по шкале Глисона (индекс Глисона).

Анализ значений ПСА, Т и СГСГ в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы реагентов «ОнкоИФА—общий ПСА», «ОнкоИФА—свободный ПСА», «стероид ИФА—Т» и «ИФА—СГСГ» петербургской компании «Алкор — Био». По полученным данным концентраций сывороточного Т и СГСГ рассчитывался ИСА, как отношение Т к СГСГ, умноженное на 100 %. Все полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

В ходе скринингового обследования 1020 пациентов были отобраны 90 мужчин, которые по данным различных методов исследования (ТРУЗИ, ПСА, ПРИ) имели подозрение на РПЖ.

После проведенной биопсии ПЖ полученные результаты гистоморфологического исследования поз-

волили подразделить 90 больных на 2 группы. Первую составили 39 больных РПЖ в возрасте от 56 до 80 (в среднем $64 \pm 7,1$) лет. В зависимости от уровня ПСА были выделены 2 подгруппы: 8 больных с уровнем ПСА менее 4 нг/мл и 31 больной с уровнем ПСА выше 4 нг/мл.

Следует отметить, что диагноз РПЖ при первичной биопсии верифицирован в 65 % случаях, тогда как в 35 % случаях потребовалось проведение повторной биопсии (2-й — в 22 % и 3-й — в 13%).

Вторая (контрольная) группа была представлена 51 пациентом с неподтвержденным диагнозом РПЖ в возрасте от 54 до 84 (в среднем $63 \pm 8,2$) лет. Так же в зависимости от уровня ПСА мы выделили 2 подгруппы: в 1-ю вошли 15 пациентов со значениями ПСА менее 4 нг/мл, во 2-ю — 36 пациентов с уровнем ПСА выше 4 нг/мл.

Анализ исходных значений сывороточного Т, уровня ПСА и индексов Глисона у 39 пациентов с РПЖ показал, что у пациентов с уровнем ПСА менее 4 нг/мл отмечено более низкое среднее значение концентрации сывороточного Т, что коррелировало с высоким значением соотношения Т/ПСА и индексом Глисона (в среднем 6 баллов), тогда как у пациентов с уровнем ПСА более 4 нг/мл среднее значение концентрации сывороточного Т было достоверно выше, а показатель соотношения Т/ПСА и индекс Глисона ниже (в среднем 4,1 балла).

Также было отмечено, что высокий уровень концентрации ПСА и низкий показатель соотношения Т/ПСА выявлены в многочисленной группе пациентов с РПЖ. Исходя из этого можно заключить, что чем выше уровень концентрации ПСА и ниже показатель отношения Т/ПСА, тем выше вероятность выявления РПЖ при биопсии ПЖ (при соотношении Т/ПСА $\leq 2,1$ вероятность выявления РПЖ увеличивается в 3 раза).

Для проведения сравнительного анализа значений сывороточного Т и ПСА в группе пациентов РПЖ с позиции дифференцировки клеток по шкале Глисона были вновь сформированы 3 подгруппы.

Первая подгруппа была представлена 13 пациентами с высокодифференцированным вариантом аденокарциномы (индекс Глисона 4–5). Вторая подгруппа сформирована из 24 пациентов с умереннодифференцированным РПЖ (индекс Глисона 6–7). В 3-ю подгруппу включены 2 пациента с низкодифференцированным РПЖ (индекс Глисона 8–9).

Проведенный анализ значений концентрации сывороточного Т и ПСА в подгруппах пациентов РПЖ с различной степенью дифференцировки клеток по шкале Глисона не выявил корреляционной зависимости значений сывороточного Т и ПСА с индексом Глисона.

Более детальное изучение уровня концентрации сывороточного Т среди пациентов РПЖ показал, что значения Т ниже 12 нмоль/л были отмечены у 7 (18 %)

пациентов. У пациента с самым низким значением ПСА (1,4 нг/мл) и уровнем концентрации сывороточного Т, равным 7,8 нмоль/л, имели место самые высокие показатели соотношения Т/ПСА (5,6) и индекса Глисона (8–9). Анализ этого клинического наблюдения выявил ряд особенностей в течении заболевания: наблюдались отдаленные метастазы в кости, отсутствие эффекта от максимальной андрогенной блокады с прогрессированием опухолевого роста, молниеносное течение (через 5 мес от начала лечения) с летальным исходом.

У остальных пациентов ($n = 6$) при увеличении значений ПСА (от 4,2 до 100 нг/мл) и уменьшении соотношений Т/ПСА (от 2,7 до 0,1) отмечаются более низкие индексы Глисона (снижение от 7 до 4).

При сравнении индексов Глисона у пациентов, у которых значения концентрации Т были идентичными, в случае с более низким уровнем концентрации ПСА (4,5 нг/мл) индекс Глисона был достоверно выше (6 против 4).

Вместе с тем, чем выше значения ПСА и уровня концентрации Т у больных РПЖ с абсолютным андрогенным дефицитом, тем ниже степень градации опухоли по шкале Глисона и менее клинически агрессивно течение заболевания (локализация опухоли в пределах одной доли ПЖ, без выхода за пределы капсулы, отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, возможность радикальных методов лечения с длительным безрецидивным периодом).

На основании этого нами был сделан вывод, что у больных РПЖ низкие значения сывороточного Т при значениях ПСА ниже 4 нг/мл служат прогностическим фактором РПЖ с низкой степенью дифференцировки клеток (индекс Глисона ≥ 7). При этом у пациентов с РПЖ со значениями ПСА выше 4 нг/мл были отмечены более высокие уровни концентраций сывороточного Т, а гистоморфологически выявлялись формы РПЖ с высокой степенью дифференцировки клеток (индекс Глисона 4,1).

Анализ исходных значений сывороточного Т и уровня ПСА у пациентов контрольной группы не выявил существенной разницы показателей сывороточного Т в подгруппах с различным уровнем ПСА.

В подгруппе с высоким уровнем ПСА в подавляющем большинстве преобладали пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), чем и объяснялись высокие значения уровня общего ПСА. Однако низкие показатели соотношения Т/ПСА в этой группе пациентов могут указывать на необходимость повторной биопсии с целью исключения РПЖ.

Наличие тесной взаимосвязи возраста пациента с андрогенным дефицитом и РПЖ, послужило поводом для проведения анализа степени андрогенного дефицита по ИСА в исследуемых группах.

Анализ степени андрогенного дефицита в группе пациентов РПЖ показал, что ИСА зависит от уровня концентрации сывороточного Т и СГСГ. Чем выше уровень СГСГ и ниже значения концентрации Т, тем ниже ИСА.

Высокие значения уровня СГСГ были отмечены в подгруппе пациентов с уровнем ПСА ниже 4 нг/мл, одновременно в этой подгруппе зафиксированы более низкие средние значения концентрации сывороточного Т и ИСА.

В случаях, когда уровень концентрации сывороточного Т находился в рамках допустимой нормы, ИСА также был низким (ниже 40 %), что следует расценивать как «скрытый» андрогенный дефицит, наблюдаемый у больных РПЖ.

Прослеживается отрицательная корреляционная связь ИСА с морфологическими изменениями в ткани ПЖ. Чем ниже был ИСА (в 94 % случаев), тем выше был индекс Глисона. Значения сывороточного Т ниже 12 нмоль/л (абсолютный андрогенный дефицит) были выявлены у 18 % пациентов с РПЖ. В этой группе пациентов отмечен самый высокий индекс Глисона — 9.

Анализ значений СГСГ и ИСА в контрольной группе показал, что высокие значения уровня СГСГ были так же, как и в 1-й группе, отмечены только в подгруппе пациентов с уровнем ПСА менее 4 нг/мл.

Однако при уровне концентрации сывороточного Т выше 12 нмоль/л значения ИСА были достоверно низкими, что так же указывает на наличие относительного андрогенного дефицита у пациентов контрольной группы. Выявленные низкие значения ИСА могут указывать на необходимость проведения повторной биопсии для исключения РПЖ.

В заключении нами проведен сравнительный анализ значений сывороточного Т, ПСА, СГСГ, ИСА, соотношения Т/ПСА и индекса Глисона у больных РПЖ и мужчин контрольной группы. Исходя из этого нами установлено, что у большинства (92 %) пациентов старше 50 лет с подозрением на РПЖ значения общего сывороточного Т находились в рамках допустимой нормы, тогда как значения ИСА (в 94 % случаев) указывали на наличие у пациентов «скрытого» андрогенного дефицита. Значения сывороточного Т ниже 12 нмоль/л, как и более низкие значения ИСА, выявлены только у пациентов с РПЖ.

Высокие значения концентраций СГСГ отмечены в подгруппах пациентов с ПСА менее 4 нг/мл как в группе с РПЖ и без него, что отрицает наличие корреляционной связи СГСГ с морфологическими особенностями заболеваний ПЖ. Однако высокий уровень концентрации СГСГ приводит к низким значениям ПСА посредством снижения концентраций общего и/или биодоступного Т.

Выводы и практические рекомендации

На основании всего вышеизложенного нами были сделаны следующие выводы.

- В 92 % случаев у пациентов старше 50 лет с подозрением на РПЖ (по уровню ПСА, данным ТРУЗИ и ПРИ) значения общего сывороточного Т соответствовали пределам допустимой нормы, тогда как значения ИСА (в 94 % случаев) указывали на наличие у пациентов андрогенного дефицита.

- В 18 % случаев у пациентов с РПЖ значения сывороточного Т были ниже 12 нмоль/л, тогда как низкие значения ИСА были отмечены в 97 % всех случаев РПЖ.

- У больных РПЖ низкие значения сывороточного Т при значениях ПСА менее 4 нг/мл являются прогностическим фактором РПЖ с низкой степенью дифференцировки клеток (индекс Глисона ≥ 7).

- У больных РПЖ низкие значения ИСА (≤ 40 %) при нормальных показателях сывороточного Т и ПСА менее 4 нг/мл являются прогностическим фактором РПЖ с низкой степенью дифференцировки клеток (индекс Глисона ≥ 7).

- У пациентов с РПЖ и значениями ПСА более 4 нг/мл отмечены более высокие уровни концентраций

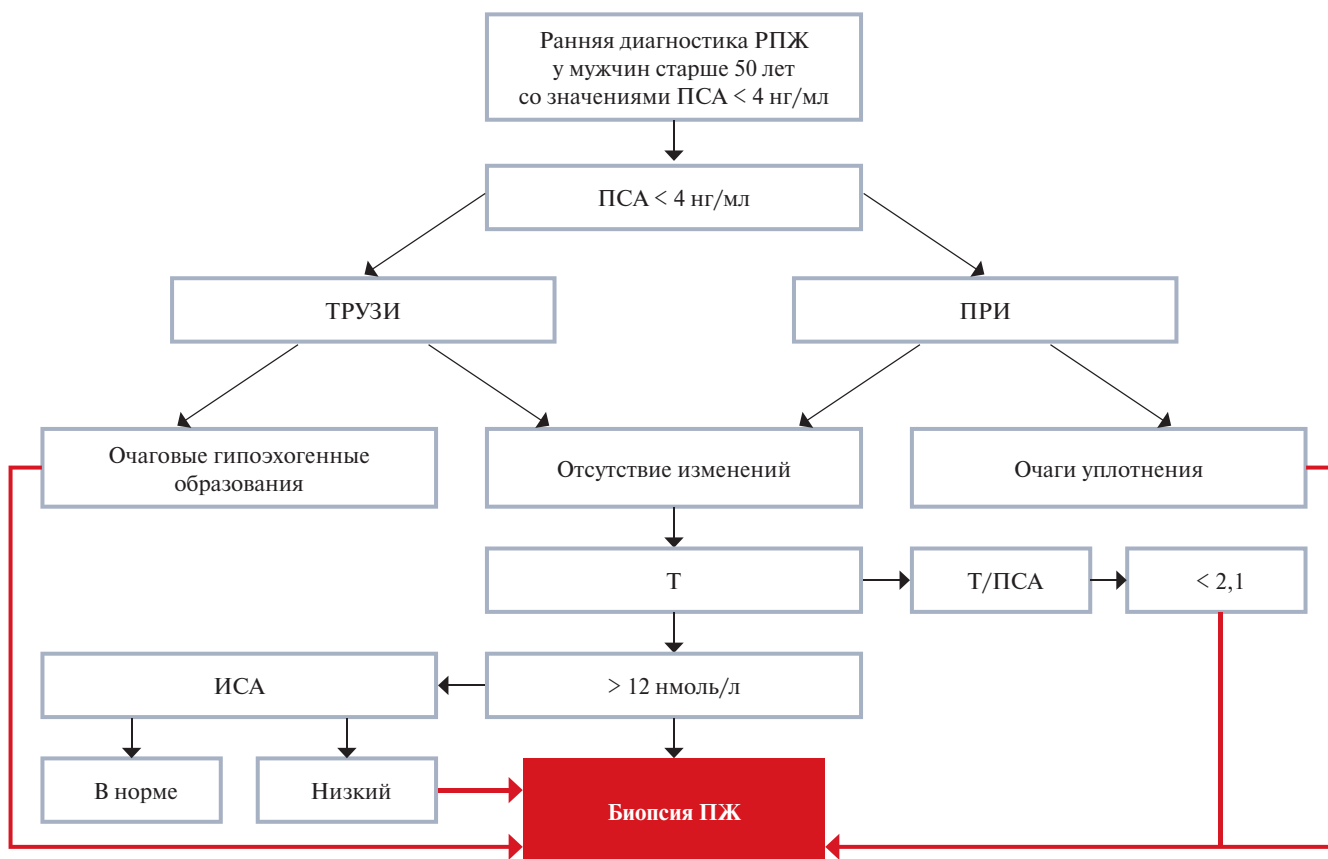
сывороточного Т и ИСА (> 40 %) по сравнению с пациентами с РПЖ и значениями ПСА менее 4 нг/мл. При этом гистоморфологически выявлялись формы РПЖ с высокой степенью дифференцировки клеток (индекс Глисона 4,1).

- Низкие значения соотношения концентраций Т к ПСА свидетельствуют о высокой вероятности РПЖ при биопсии (при соотношении Т к ПСА $\leq 2,1$ вероятность выявления РПЖ увеличивается в 3 раза), но не коррелируют со степенью дифференцировки клеток РПЖ.

- Высокие значения концентрации СГСГ не коррелируют с морфологическими особенностями заболеваний ПЖ, однако посредством снижения концентраций общего и/или биодоступного Т приводят к низким уровням концентрации ПСА крови.

Полученные результаты исследования позволили нам разработать ряд рекомендаций для использования в практической работе врача-уролога.

- С целью ранней диагностики РПЖ у пациентов со значениями ПСА ниже 4 нг/мл считаем необходимым определять уровень концентрации сывороточного Т, ИСА и соотношения концентраций Т к ПСА.



Алгоритм ранней диагностики РПЖ у пациентов старше 50 лет при значениях ПСА менее 4 нг/мл с определением значений сывороточного Т, ИСА и соотношения уровня концентрации Т к ПСА

В случае их низких значений при отрицательных данных ТРУЗИ и ПРИ ПЖ, выполнять биопсию ПЖ.

- С целью ранней диагностики РПЖ у пациентов со значениями ПСА ниже 4 нг/мл и отрицательными результатами первичной биопсии считаем необходимым определять уровень сывороточного Т, ИСА и соотношения концентраций Т к ПСА. А в случае их низких значений, выполнять повторную биопсию ПЖ.

- Рекомендуем использовать для ранней диагностики РПЖ у пациентов старше 50 лет при значениях ПСА менее 4 нг/мл алгоритм (см. рисунок) с определением значений сывороточного Т, ИСА и соотношения Т к ПСА.

Заключение

Таким образом, внедрение оценки исходных значений сывороточного Т и ИСА в массовый скрининг мужчин старше 50 лет с нормальным уровнем ПСА позволит своевременно выявлять мужчин с различной степенью андрогенного дефицита, подвергая в дальнейшем их активному наблюдению и обследованию, как категорию, подозрительную в отношении низкодифференцированного РПЖ. Верификация диагноза на ранних стадиях заболевания позволит воспользоваться этим пациентам наиболее радикальными методами лечения и в дальнейшем только динамически наблюдаться, оставаясь социально востребованными и длительно трудоспособными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. Онкоурология 2005;1:6–9.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Безруков Е.А. Рак предстательной железы. Врач 2003; 10:24–9.
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. 260 с.
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. Лоран О.Б. Рак простаты: современный взгляд на проблему. Материалы XI съезда урологов России. М., 2007. С. 5–13.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. 188 с.
7. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Скрининг рака предстательной железы. Урология 2003;1:10–5.
8. Бормотин А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы. РМЖ 2003;11(8):483–6.
9. Григорьев М.Э., Степенский А.Б., Лебедев Д.Л. Специфические антигены в скрининге и мониторинге больных раком предстательной железы. Урология 2002;2:50–4.
10. Дулькин Л.М. Комплексное обследование пациентов группы риска по раку предстательной железы. РМЖ 2002;2:26–8.
11. Каразанашили Г.Г., Манагадзе Л.Г. Модель скрининга рака предстательной железы у мужчин с умеренно повышенной концентрацией простатспецифического антигена (4–10 нг/мл) в крови. Урология 2000;6:37–41.
12. Пушкарь Д.Ю. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы. М., 2003. 159 с.
13. Фейтнер Д.У. Скрининговая диагностика рака предстательной железы. Профил за болев и укр здоровья 2004;6:3–9.
14. Чуприк-Малиновская Т.П. Новые возможности ультразвукового метода в диагностике рака предстательной железы. Кремлевск Мед 2000;4:75–8.
15. Gerstenbluth R.E., Maniam P.N., Corty E.W. et al. Prostate specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. J Androl 2002; 23:922–6.
16. Feneley M.R., Carruthers M. PSA monitoring during testosterone replacement therapy: low long-term risk of prostate cancer with improved opportunity for cure. Andrologia 2004;36:212.
17. Partin A.W., Hanks G.E., Klein E.A. et al. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. Oncology 2002;16(8):1024–51.
18. Hyoung Keun Park, Sung Kyu Hong, Seok-SooByun et al. T1c prostate cancer detection rate and pathologic characteristics: comparison between patients with serum prostate-specific antigen range of 3.0 to 4.0 ng/mL and 4.1 to 10.0 ng/mL in Korean population. Urology 2006;68(1):85–8.
19. Rhoden E.L., Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk of prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol 2003;170:2348–51.
20. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone – replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 2004;350:482–92.