
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Костин¹, М.И. Андрюхин¹, С.А. Пульбере¹,
И.И. Бабиченко², П.И. Мотин³, Н.К. Агеев³

¹Кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии

²Кафедра патологической анатомии
Медицинский институт

Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

³Урологическое отделение

Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана
Департамент здравоохранения города Москвы
Госпитальная площадь, 2, Москва, Россия, 111020

Обследовано 263 мужчины старше 45 лет с различными болезнями предстательной железы (ПЖ), включающее рутинные методы и комплекс иммуногистохимических методик. Использование данного комплекса позволяет увеличить точность дифференциальной диагностики болезней ПЖ при первичных биопсиях и выявляемость рака ПЖ на стадии локализованного процесса, сократить количество необоснованных повторных биопсий, необходимость повторных госпитализаций, количество послеоперационных осложнений и облегчить работу врача. В результате обобщенного опыта пятилетнего наблюдения за пациентами с верифицированной аденокарциномой ПЖ выявлены прогностические критерии гормонорезистентного рака, что поможет увеличить эффективность лечения данной категории больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, хронический простатит, металлопротеиназы.

Дифференциальная диагностика предстательной железы является актуальной медицинской проблемой в связи с их частыми заболеваниями.

Сложность ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) заключается в необходимости проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, сопровождающимися дизурией, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит (ХП), склероз предстательной железы, которые могут симулировать рак при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) и менять картину при ТРУЗИ, а так же сопровождаться повышенным уровнем простатспецифического антигена (ПСА) [1].

Современная урология владеет значительным арсеналом методов обследования, однако стандартные методы обследования не совершенны, у большинства пациентов изначально диагностируют местнораспространенные (38,5%) и метастатические (23,2%) формы опухоли, а смертность на первом году с момента установления диагноза составляет 27,5% [2].

К сожалению, «отрицательная» биопсия не всегда исключает РПЖ, остающееся подозрение на данное заболевание при отрицательной первой биопсии заставляет выполнять повторные биопсии простаты. По данным ряда авторов, около

40% больных с отрицательной первой биопсией имеют показания для повторной, поскольку сохраняются высокие значения ПСА или его динамический рост, определяются изменения простаты при ПРИ, а также различные гистоморфологические находки первичной биопсии, такие как простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) [3; 4]. В связи с этим проблема ранней диагностики РПЖ приобретает особую актуальность, так как не только увеличивается количество впервые выявленных больных, но и растет частота рецидивов у пациентов, перенесших различные методы его лечения [5].

Таким образом, высокая частота заболевания и показатели смертности указывают на важность и актуальность поиска новых путей раннего выявления РПЖ и прогнозирования течения заболевания, чтобы значительно повысить эффективность лечения данной нозологии [6; 7].

Целью исследования явилось определение диагностической ценности общепринятых методов обследования пациентов с различными болезнями предстательной железы и выявить прогностические критерии развития гормонорезистентности аденокарциномы предстательной железы.

Материалы и методы. Критериями выполнения 263 пациентам биопсии предстательной железы трансректальным доступом под контролем ТРУЗИ явились одно или более из следующих условий: возраст; повышение уровня ПСА сыворотки крови выше 4 нг/мл; наличие подозрительных зон при пальцевом ректальном исследовании, таких как плотная консистенция железы, бугристая поверхность, нечеткие контуры и наличие изолированных узлов; наличие подозрительных зон при ТРУЗИ. В зависимости от результатов гистологического исследования пациенты были разделены на 4 группы: ДГПЖ — 65 человек (24,7%), ДГПЖ с очагами ПИН — 59 пациентов (22,4%), ХП — 21 пациент (8,0%) и РПЖ — 118 пациентов (44,9%). Возраст мужчин, включенных в исследование, колебался от 44 до 82 лет, средний возраст составил $71,3 \pm 1,78$ лет, без межгрупповых статистических различий ($p > 0,05$).

С целью прогнозирования исхода болезней предстательной железы в сроке до 5 лет после проведенной биопсии предстательной железы наблюдали, обследовали, проводили консервативную терапию и хирургическое лечение, в том числе повторную биопсию предстательной железы всем 145 пациентам с ХП, ДГПЖ и ПИН. После верификации диагноза пациенты были направлены для дальнейшего лечения к онкоурологам. При этом под нашим наблюдением в течение 5 лет находились 118 человек (55 пациентов (47,2%) с локализованным РПЖ, 42 пациента (36,4%) с местно-распространенным РПЖ и 21 пациент (18,4%) с метастатическим РПЖ). 26 из них (22,3%) произведена операция радикальная простатэктомия в сочетании с антиандрогенотерапией, 21 пациенту (18,4%) проведена брахитерапия, 71 больной (60,3%) получал консервативную терапию по стандартной методике под наблюдением онкоуролога онкодиспансера по месту жительства (Гозерелин (Золадекс) 3,6 мг каждые 28 дней подкожно или 10,8 мг каждые 3 месяца подкожно, в сочетании с Флутамидом 750 мг в сутки или Бикалутамидом (Касодекс) 150 мг в сутки).

С целью прогнозирования течения заболевания и критериев ранней диагностики гормонорезистентного РПЖ наблюдаемые пациенты были ретроспективно разделены на 2 группы. Первую составили пациенты с гормончувствительным РПЖ — 97 мужчин (82,2%), вторую — с гормонорезистентным РПЖ, который диагностирован у 21 пациента (17,8%).

В биоптатах пациентов с использованием различных иммуногистохимических методик исследована продукция различных факторов роста, таких как фактора роста эндотелия сосудов человека (VEGF) и рецепторов к нему (KDR, FLT-1), матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 7 и 9 типов, ингибиторов металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2, продукции теломерсвязывающего белкового фактора TRIF-1, распределение коллагена IV, пролиферативную активность белка Ki-67.

Результаты. Установлено, что среди основных рутинных методов обследования мужчин старше 40 лет с различными болезнями предстательной железы — ПСА в сыворотке крови, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ и МРТ-определение ПСА имеет наименьшее количество ложноотрицательных результатов и наибольшую чувствительность (табл. 1).

Таблица 1

Чувствительность и специфичность рутинных методов обследования мужчин с болезнями предстательной железы

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %
Пальцевое ректальное исследование	54,5	34,7
Трансректальное ультразвуковое исследование	71,4	64,1
Определение уровня ПСА сыворотки крови	83,1	20,8
Магнито-резонансная томография	74,1	72,3

Чувствительность ПСА у пациентов с локализованным РПЖ низкая (72,2%), однако она значительно возрастает при распространении опухоли (до 84,3%) и появлении метастазов (до 91,2%).

Прогнозирование течения заболевания у больных ХП. 21 пациенту, находящемуся под нашим наблюдением, проводили традиционную медикаментозную терапию, включающую антибактериальную терапию препаратами группы фторхинолонов, иммуномодуляторы, α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные, поливитаминовые комплексы, антисклеротическая терапия.

Средний уровень ПСА у больных ХП до лечения составил $8,7 \pm 1,2$ нг/мл, после лечения — $7,2 \pm 0,8$ нг/мл. У 9 (32,1%) мужчин после окончания лечения уровень ПСА сохранялся более 4 нг/мл, что явилось показанием к проведению повторной мультифокальной биопсии предстательной железы в сроки от 3 до 38 месяцев, на которую согласились только 8 из 9 пациентов. При этом у 2 (9,5%) больных выявлена аденокарцинома предстательной железы.

При анализе результатов обследования достоверного различия в уровне щелочной фосфатазы у пациентов с ХП и аденокарциномой предстательной железы не выявлено ($119,8$ Ед/л против $125,7$ Ед/л, $p > 0,05$). Установлено, что продукция

VEGF у больных РПЖ в 1,4 раза выше, чем у пациентов с ХП ($p > 0,05$). Вместе с тем у больных РПЖ показатель уровня продукции MMP-1 в 2,1 раза ($p > 0,05$) и MMP-7 в 1,2 раза ниже ($p > 0,05$), а TIMP-2 в 1,4 раза выше ($p > 0,05$).

В то же время между группами пациентов с ХП и РПЖ установлены достоверные различия по продукции ряда факторов (рис. 1). Так, у больных ХП соотношение продукции KDR/FLT-1 оказалось в 53 раза ниже, выработка MMP-9 в 2,4 раза выше, а продукция TIMP-1 — в 3,1 раза выше, чем у больных РПЖ ($p < 0,05$). Индекс пролиферации Ki-67 у больных ХП был в 9,4 раза ниже, чем у пациентов с РПЖ ($p < 0,05$).

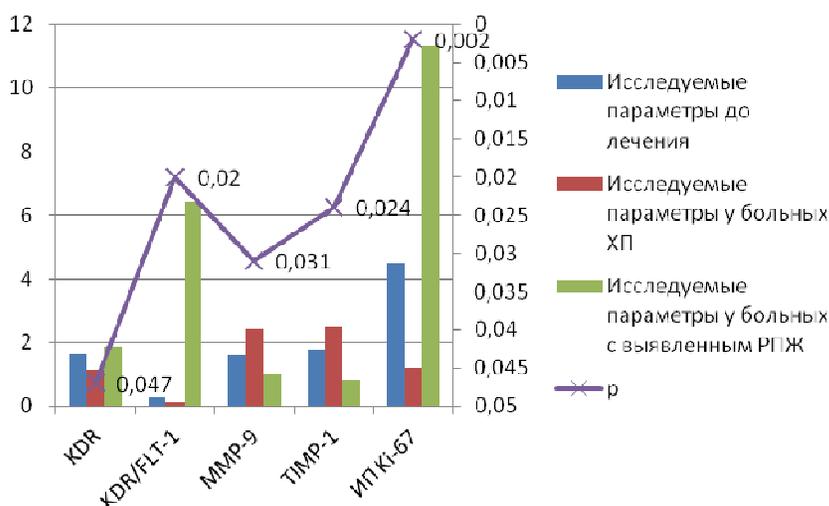


Рис. 1. Факторы, достоверно различающиеся у больных ХП и РПЖ

Прогнозирование течения заболевания у больных ДГПЖ. Наблюдение за 65 пациентами с установленным после первичной биопсии предстательной железы диагнозом ДГПЖ показало, что после оперативного вмешательства в срок от 3 до 41 месяцев у 8 (12,0%) пациентов выявлена аденокарцинома предстательной железы, т.е. имели место ложноотрицательные результаты первичной биопсии предстательной железы.

В результате сравнительного анализа групп пациентов с подтвержденной ДГПЖ и у пациентов с ложноотрицательными результатами и выявленной аденокарциномой предстательной железы установлено, что уровень ПСА в 1,8 раза ниже по сравнению с аналогичным показателем при РПЖ, но не имеет межгрупповых различий ($12,3 \pm 1,3$, $p = 0,361$).

Достоверного различия в уровне щелочной фосфатазы у пациентов с ДГПЖ и РПЖ также выявлено не было (118,6 Ед/л против 129,1 Ед/л, $p > 0,05$). Уровень VEGF у больных ДГПЖ оказался вдвое ниже, чем у пациентов с РПЖ ($p > 0,05$). Продукция MMP-7 была в 2,7 раза ($p > 0,05$), а TIMP-2 — в 2 раза ($p > 0,05$) ниже у больных ДГПЖ, чем у пациентов с РПЖ.

Однако продукция ряда факторов достоверно различалась у больных ДГПЖ и РПЖ (рис. 2). Так, при ДГПЖ уровень продукции рецептора пролиферации

KDR оказался в 4,1 раза ниже, чем при РПЖ, соотношение продукции KDR/FLT-1 — в 16,3 раз ниже, продукция MMP-9 — в 2,1 раза выше, а продукция TIMP-1 — в 2,4 раза выше ($p < 0,05$). Индекс пролиферации Ki-67 у больных ДГПЖ был в 2,9 раза ниже, чем у пациентов с РПЖ ($p < 0,05$).

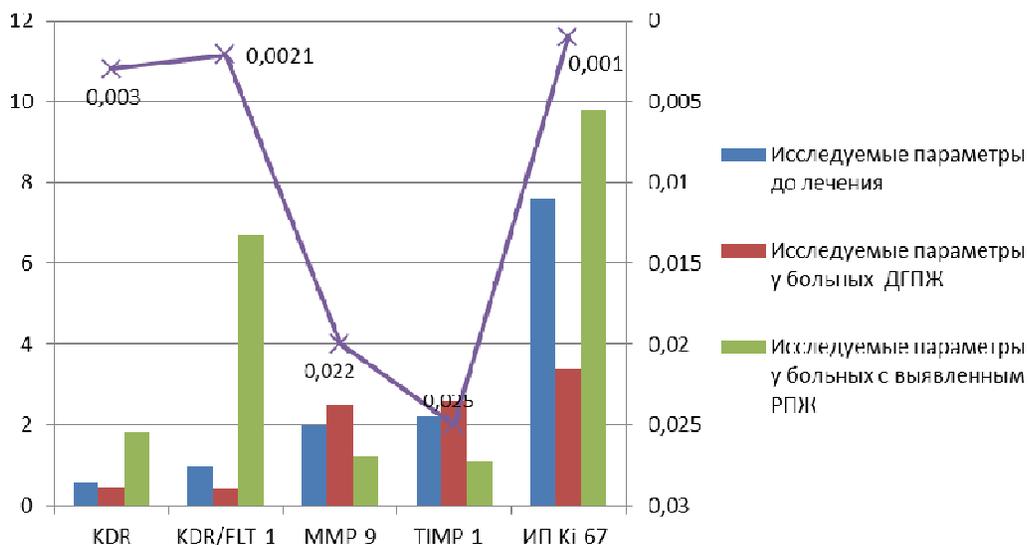


Рис. 2. Факторы, достоверно различающиеся у больных ДГПЖ и РПЖ

Прогнозирование течения заболевания у больных ДГПЖ с очагами ПИН.

Динамическое наблюдение за 59 пациентами с установленным после первичной биопсии предстательной железы диагнозом ДГПЖ с очагами ПИН показало, что после оперативного вмешательства в срок от 2,5 до 43 месяцев у 24 пациентов (41,0%) выявлена аденокарцинома предстательной железы, т.е. имели место ложноотрицательные результаты первичной биопсии предстательной железы.

Сравнительный анализ показал, что средний уровень ПСА у пациентов с ДГПЖ + ПИН составил $8,6 \pm 1,5$ нг/мл, что в 1,7 раз ниже уровня ПСА у больных РПЖ ($p = 0,174$). Достоверного различия в уровне щелочной фосфатазы у больных с ДГПЖ + ПИН и РПЖ выявлено не было (124,7 Ед/л против 133,3 Ед/л, $p > 0,05$).

Анализ уровня ИГХ маркеров позволил установить, что продукция VEGF у больных с ДГПЖ + ПИН в 1,8 раз ниже, чем у пациентов РПЖ ($p > 0,05$). Выявлено, что продукция MMP-1 не различается в сравниваемых группах, уровень продукции MMP-7 в 2,8 раза ($p > 0,05$), а TIMP-2 в 2,1 раза ($p > 0,05$) ниже у пациентов ДГПЖ + ПИН, чем у больных РПЖ. Продукция TRIF-1 в 1,9 раз оказалась ниже у больных ДГПЖ + ПИН, чем у больных РПЖ ($p > 0,05$).

Согласно представленным на рис. 3 данным, продукция ряда факторов достоверно различалась у больных ДГПЖ + ПИН и РПЖ.

Установлено, что у больных ДГПЖ+ПИН активность рецептора пролиферации KDR в 2,8 раза ниже, соотношение продукции KDR/FLT-1 в 11 раз ниже, продукция MMP-9 в 2,1 раза выше, а продукция TIMP-1 в 2,1 раза выше, чем у больных РПЖ ($p < 0,05$). Индекс пролиферации Ki-67 у больных ДГПЖ + ПИН оказался в 2,2 раза ниже, чем у пациентов с РПЖ ($p < 0,05$).

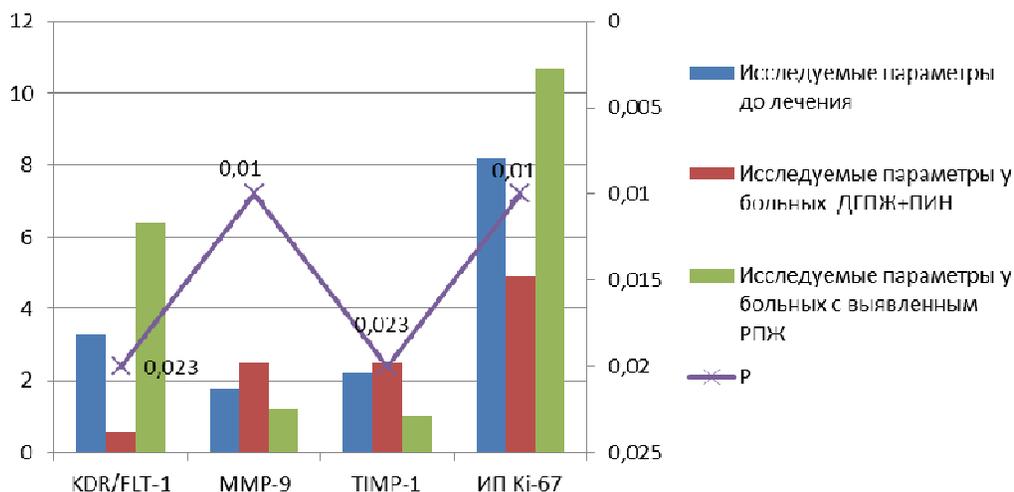


Рис. 3. Факторы, достоверно различающиеся у больных ДГПЖ + ПИН и РПЖ

Прогнозирование течения заболевания у пациентов с аденокарциномой предстательной железы. Группу пациентов, у которых по результатам патоморфологического исследования материала, после первичной биопсии предстательной железы выявлена аденокарцинома предстательной железы различной степени дифференцировки, составили 118 мужчин. Анализ продукции ИГХ маркеров, проведенный ретроспективно после начала лечения (рис. 4), показал, что гормонорезистентность при РПЖ ассоциирована с повышением в 1,6 раз пролиферативных процессов в эндотелиоцитах, снижением в 2 раза продукции VEGF, снижением в 1,7 раз продукции MMP-9, снижением в 2,5 и более раз продукции TIMP-1 и увеличением в 1,6 раз продукции TRIF-1 ($p < 0,05$).

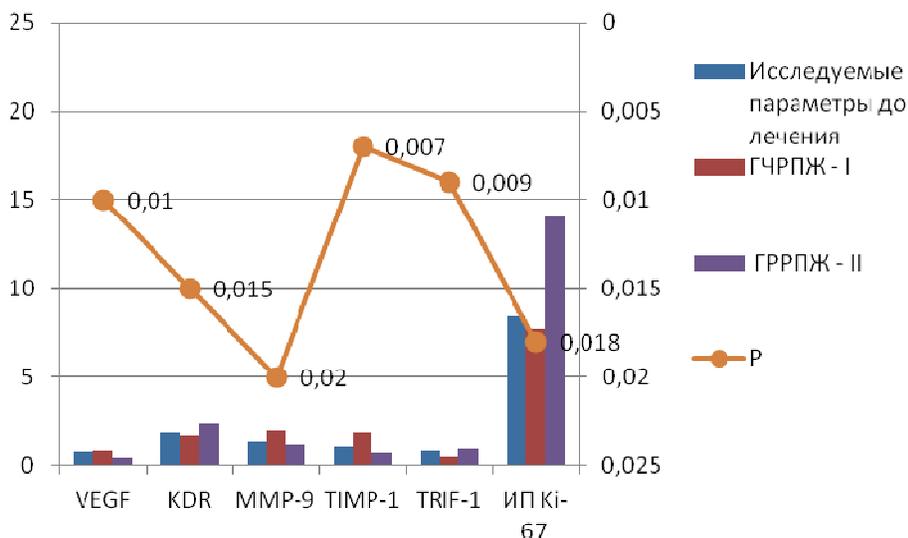


Рис. 4. Продукция ИГХ факторов при гормончувствительном и гормонрезистентном раке предстательной железы

Результаты наблюдения пациентов с РПЖ позволили выявить зависимость выживаемости пациентов от степени анаплазии опухоли: пятилетняя онкоспецифическая выживаемость составила при высокодифференцированных опухолях 92%, при умереннодифференцированных — 85%, при низкодифференцированных — 32% ($p < 0,05$). Наблюдение за больными с локализованным РПЖ показало, что пятилетняя выживаемость у них составила 86,2% ($p > 0,05$), у больных с местнораспространенным РПЖ — 42,3% ($p < 0,05$), медиана выживаемости — 28,3 месяца. Пациенты с отдаленными метастазами РПЖ до пяти лет не дожили. Медиана выживаемости составила в этой подгруппе 15,9 месяцев ($p > 0,05$).

Следовательно, у больных гормончувствительным РПЖ, выявленном на ранних стадиях, при адекватном лечении выживаемость достаточно высокая. При локализованном РПЖ пятилетняя выживаемость у пациентов после радикального оперативного лечения соответственно на 7,1% и 5,3% выше по сравнению с пациентами, получавшим гормональную или лучевую терапию. При местнораспространенном РПЖ пятилетняя выживаемость при проведении максимальной андрогенной блокады и оперативного лечения соответственно на 2,1% и 3,4% выше по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию антиандрогенами или лучевую терапию.

Выводы. Среди рутинных методов обследования мужчин старше 45 лет с различными заболеваниями предстательной железы наибольшую чувствительность имеет метод определения простат-специфического антигена в сыворотке крови (83,1%), однако специфичность его очень низка (20,8%). Чувствительность пальцевого ректального исследования не превышает 54,5% (специфичность — 34,7%), ТРУЗИ — 71,4% (специфичность — 64,1%), магнито-резонансной томографии — 74,1% (специфичность — 72,3%). Количество ложноотрицательных результатов при первичной биопсии простаты составляет 23,4%.

Гормонорезистентность опухоли ассоциируется с усилением пролиферативных процессов в эндотелиоцитах (в 1,6 раз), снижением продукции сосудистого фактора роста (в 2 раза), продукции металлопротеиназы 9 типа (в 1,7 раз), продукции ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 (более чем в 2,5 раза) и с увеличением продукции теломерсвязывающего белкового фактора TRIF-1 (в 1,6 раз), по сравнению с гормончувствительной опухолью ($p < 0,05$).

Таким образом, при отсутствии гистологических изменений в предстательной железе, характерных для опухолевого роста, необходимо дополнительное определение продукции соотношения KDR/FLT-1, пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции металлопротеиназы 9 типа и ингибитора TIMP-1, что позволяет улучшить выявление опухолей предстательной железы на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Schroder F.H., Hugosson J., Carlsson S., Tammela T., Maattanen L., Auvinen A. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P. 745—752.

- [2] Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, В. Петровой. М., 2014. С. 10—26, 55—67, 100—125.
- [3] Федорина Т.А., Полетаева С.В. Особенности диагностики рака простаты по биопсийному материалу // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. С. 255—276.
- [4] Vono A.V. Strategy in negative prostate biopsy // Third International Galucian Urological Meeting, Krakow, Media Co-worker, 2000. P. 2—5.
- [5] Кирби Р., Монторси Ф., Гонтеро П., Смит Дж.А., Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия / Перевод с англ. 2011. С. 166—203, 210—225.
- [6] Кушлинский Н.Е. Молекулярные и клеточные маркеры пролиферации, дифференцировки, метастазирования и неоангиогенеза при раке предстательной железы // Избранные главы гериатрической урологии / Под ред. Л.М. Гориловского. М.: Ньюдиамед, 2000. С. 227—273.
- [7] Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге РПЖ: обзор литературы / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, С.Е. Северин, Н.Г. Кешишев, О.В. Шкабко, Г.А. Ковченко // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 45—48.

PROGNOSTIC CRITERIA FOR DIFFERENT DISEASES OF PROSTATE

A.A. Kostin¹, M.I. Andriukhin¹, S.A. Pul'bere¹,
I.I. Babichenko², P.I. Motin³,
N.K. Agaev³

¹Department of Urology and Surgical Nephrology

²Department of Pathological Anatomy
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

³Urology Department of SBHI "City Clinical Hospital № 29"
Hospital squ., 2, Moscow, Russia, 111020

The study involved 263 men over 45 years with different diseases of the prostate, including the routine methods and complex immunohistochemical techniques. The use of this complex allows to increase the accuracy of differential diagnosis of the prostate diseases in the primary biopsies and detection of prostate cancer at the localized stage, reduce the number of unreasonable repeated biopsies, the need for repeated hospitalizations, postoperative complications and facilitate the work of a doctor. Results of five-year follow up of patients with verified prostate adenocarcinoma identified predictors of hormone-resistant cancer, which will help increase the efficiency of the treatment of these patients.

Key words: prostate cancer, chronic prostatitis, metalloproteinases.

REFERENCES

- [1] Schroder F.H., Hugosson J., Carlsson S., Tammela T., Maattanen L., Auvinen A. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2012. Vol. 62. P. 745—752.

- [2] Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, V. Petrova. M., 2014. P. 10—26, 55—67, 100—125.
- [3] Fedorina T.A., Poletayeva S.V. Peculiarities of diagnostics of prostate cancer on biopsy material. *Saratov scientific medical journal*. 2013. P. 255—276.
- [4] Bono A.V. Strategy in negative prostate biopsy. *Galucian Third International Urological Meeting*, Krakow, Media Co-worker, 2000. P. 2—5.
- [5] Kirby R., Montorsi F., Gontero P., Smith J.A., Pushkar' D.Yu. Radical prostatectomy. Transl. from English. 2011. P. 166—203, 210—225.
- [6] Kushlinskiy N.E. Molecular and cellular markers of proliferation, differential-zhirovki, metastasis and neo-angiogenesis in prostate cancer. *Selected chapters of geriatric urology*. Ed. L.M. Gorilovsky. M.: Novamed, 2000. P. 227—273.
- [7] Role of molecular genetic markers in screening for prostate cancer: a literature review / O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, S.E. Severin, N.G. Keshishev, O.V. Skubko, G.A. Kovchenko. *Experimental and clinical urology*. 2012. № 3. P. 45—48.