

Для цитирования: Холбобозода Р.Ф., Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Крашенинников А.А., Тараки И.А., Каприн А.Д. Предоперационный уровень половых гормонов как предиктор морфологической характеристики злокачественных новообразований яичка. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 63–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-63-74

For citation: Kholbobozoda R.F., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O., Krashennnikov A.A., Taraki I.A., Kaprin A.D. Preoperative level of sex hormones as a predictor (prognostic factor) of the morphological characteristics of testicular malignancies. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 63–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-63-74

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ КАК ПРЕДИКТОР МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА

Р.Ф. Холбобозода¹, А.А. Костин¹, Н.В. Воробьев^{2,3}, А.О. Толкачев²,
А.А. Крашенинников², И.А. Тараки², А.Д. Каприн^{1,2,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования яичка (ЗНО) встречаются преимущественно у мужчин репродуктивного возраста. В ряде исследований отмечена зависимость уровня половых гормонов от ЗНО яичка и сывороточных онкомаркеров. Однако в настоящее время достоверная взаимосвязь уровня гормонов до орхифуникулэктомии (ОФЭ) с клинико-патоморфологической характеристикой опухоли недостаточно изучена. **Цель исследования** – анализ взаимосвязи уровня половых гормонов с гистологической характеристикой опухоли у пациентов с ЗНО яичка и разработка прогностических моделей. **Материал и методы.** В проспективное одноцентровое исследование включено 66 пациентов с ЗНО яичка. Локализованный, местнораспространенный и метастатический опухолевый процесс был у 55 (83,3 %), 9 (13,6 %) и 2 (3,0 %) больных соответственно. Выполнена предоперационная оценка следующих гормонов: общий и свободный тестостерон (Т), эстрадиол (Е2), гонадотропные гормоны (ЛГ, ФСГ, Пролактин) и бета-ХГЧ. В зависимости от гистологического типа опухоли пациенты были разделены на 2 группы: типичная семинома (n=31) и несеминозные опухоли (n=35). Оценили ряд показателей: размер опухоли, лимфоваскулярную инвазию и вращение опухоли в сеть яичка. **Результаты.** Несеминозные опухоли характеризовались более высокими значениями половых гормонов, бета-ХГЧ и низкими значениями гонадотропных гормонов по сравнению с типичной семиномой (p<0,05). Высокая концентрация бета-ХГЧ наблюдалась преимущественно при pT3 по сравнению с pT1 стадией (p=0,018). При корреляционном анализе выявлена связь между общим (p=0,351; p=0,004) и свободным Т (p=0,342; p=0,008), Е2 (p=0,292; p=0,022), бета-ХГЧ (p=0,244; p=0,048), ЛГ (p=-0,287; p=0,039), ФСГ (p=-0,264; p=0,04) и размером первичной опухоли. Наличие вращающейся опухоли в сеть яичка сопровождалось низким значением ЛГ и высоким значением бета-ХГЧ по сравнению с пациентами без данного прогностического параметра (p=0,015, p<0,001 соответственно). Разработаны прогностические модели для определения вероятности гистологического типа опухоли и вращающейся опухоли в сеть яичка (p<0,001) с высокой чувствительностью (82,1 и 76,5 %) и специфичностью (76,9 и 100 %). **Заключение.** Среди пациентов с несеминозными опухолями отмечается изменение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ). Высокие значения половых гормонов и низкие значения гонадотропных гормонов перед ОФЭ

связаны с большим размером первичной опухоли. Также низкое значение ЛГ и высокое значение бета-ХГЧ являются предиктором вставания опухоли в сеть яичка. Высокий уровень бета-ХГЧ ассоциирован с более агрессивной биологией опухоли и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичек, типичная семинома, несеминозные опухоли, половые гормоны, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, бета-ХГЧ.

PREOPERATIVE LEVEL OF SEX HORMONES AS A PREDICTOR (PROGNOSTIC FACTOR) OF THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TESTICULAR MALIGNANCIES

R.F. Kholbobozoda¹, A.A. Kostin¹, N.V. Vorobyev^{2,3}, A.O. Tolkachev²,
A.A. Krashennikov², I.A. Taraki², A.D. Kaprin^{1,2,4}

¹RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Introduction. Testicular cancer (TC) mostly affect young men of reproductive age. Several studies have shown correlation between the level of sex hormones in testicular cancer and serum tumor markers. However, currently, the relationship between hormone levels before orchidectomy and the clinical and pathomorphological characteristics of the tumor has not been sufficiently studied. **Aim of the study:** to analyze the relationship between hormone levels and the clinical stage and histological characteristics of the tumor in patients with testicular cancer and to develop prognostic models. **Material and Methods.** This prospective single-center study included 66 patients with testicular cancer. Localized, locally advanced and metastatic testicular cancer was diagnosed in 55 (83.3 %), 9 (13.6 %) and 2 (3.0 %) patients, respectively. A preoperative assessment of hormones such as total and free testosterone (T), estradiol (E2), gonadotropic hormones (LH, FLH, Prolactin) and b-HCG was carried out. Patients were divided into 2 groups depending on the histological structure of the tumor: seminoma (n=31) and non-seminoma (n=35). The following parameters were assessed: tumor size, lymphovascular invasion and rete testis invasion. **Results.** In non-seminoma tumors, the values of sex hormones and beta-hCG were higher, but the values of gonadotropic hormones were lower compared with typical seminomas ($p < 0.05$). High concentrations of b-HCG were observed predominantly in pT3 compared to pT1 stages ($p = 0.018$). Correlation analysis revealed a connection between total ($p = 0.351$; $p = 0.004$) and free T ($p = 0.342$; $p = 0.008$), E2 ($p = 0.292$; $p = 0.022$), b-HCG ($p = 0.244$; $p = 0.048$), LH ($p = -0.287$; $p = 0.039$), FSH ($p = -0.264$; $p = 0.04$) and the size of the primary tumor. The presence of rete testis invasion was accompanied by a low LH value and a high b-HCG value compared to patients without this prognostic parameter ($p = 0.015$, $p < 0.001$, respectively). Prognostic models were developed to determine the probability of histological structure and the presence of rete testis invasion ($p < 0.001$) with high sensitivity (82.1 % and 76.5 %) and specificity (76.9 % and 100 %). **Conclusion.** The findings suggest that non-seminoma tumors are associated with changes in the pituitary-gonadal (HPG) axis. The high values of sex hormones and low values of gonadotropic hormones before orchidectomy are associated with a large size of the primary tumor. Additionally, a low LH value and a high b-HCG value are predictors of rete testis invasion. High b-HCG levels are associated with more aggressive tumor biology and poor prognosis.

Key words: testicular cancer, pure seminoma, non-seminoma tumors, sex hormones, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, b-HCG.

Введение

Злокачественные новообразования яичка (ЗНО) наиболее часто встречаются у мужчин репродуктивного возраста в периоде с 15 до 44 лет [1, 2]. Начало этого периода совпадает с началом полового созревания, что указывает на возможную связь

между гормональными факторами и опухолевой трансформацией половых клеток.

М. Bandak et al. пришли к выводу, что комбинированные методы лечения ЗНО яичка и высокий уровень сывороточных онкомаркеров (АФП, Бета-ХГЧ, ЛДГ) влияют на уровень половых гормонов

[3–5]. Другие исследователи считают, что патологические изменения в яичке (тестикулярный микролитиаз и атрофия), которые определяются до лечения, также влияют на уровень гормонов [1, 6]. В настоящее время имеется лишь ограниченная информация об изменениях уровня половых гормонов перед орхифунгулэктомией (ОФЭ) [7]. В частности, о взаимосвязях между уровнем мужских половых гормонов и клинико-патоморфологической характеристикой опухоли. Таким образом, требуются дополнительные исследования клинической значимости уровня половых гормонов перед ОФЭ как предиктора морфологической характеристики злокачественных новообразований яичка

Цель исследования – анализ взаимосвязи уровня гормонов с клинической стадией и гистологической характеристикой опухоли у пациентов с ЗНО яичка и разработка прогностических моделей.

Материал и методы

В исследование включено 66 больных ЗНО яичка, получивших хирургическое лечение в период с декабря 2021 по май 2023 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в отделении урологии. Диагноз устанавливался на основании результатов УЗИ и/или МРТ органов малого таза и уровня онкомаркеров (альфа-фетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). Для оценки распространенности опухолевого процесса пациентам выполнялась КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием.

Забор крови для определения уровня гонадотропных (ЛГ, ФСГ, пролактин) и стероидных гормонов (общий и свободный тестостерон, эстрадиол) производился до хирургического вмешательства, натощак, в промежутке с 8.00 до 10.00. Анализ уровня гормонов в сыворотке выполнен на оборудовании Beckman Coulter UniCel DxI 800, Immulite 2000XPi.

В качестве возможных факторов, влияющих на гормональный статус мужчин с ЗНО яичка, оценивали следующие параметры: распространенность опухолевого процесса (локализованный, метастатический), размер опухолевого образования, гистологическую характеристику опухоли (типичная семинома; несеминомные опухоли; наличие/отсутствие лимфоваскулярной инвазии; врастание в сеть яичка) и уровень бета-ХГЧ. При этом объем яичек определяли по результатам МРТ/УЗИ, а размер опухолевого образования – по данным планового патоморфологического исследования послеоперационного материала.

Учитывая гистотип опухоли, пациенты были разделены на две группы: 1 группа – типичная семинома (n=31); 2 группа – несеминомные опухоли (n=35) (табл. 1). У пациентов с несеминомными опухолями идентифицированы следующие гисто-

логические подтипы: тератомы (n=11), эмбриональные карциномы (n=17) и опухоли желточного мешка (n=7). Медиана возраста больных в общей группе составила 33 года (Q₁–Q₃: 27–40; семинома – 35 лет; несеминома – 30 лет), преобладали мужчины молодого возраста. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, размеру опухоли, объему здорового и пораженного яичка (p>0,05). Средний размер первичной опухоли при семиноме был несколько меньше, чем при несеминоме, но значимых различий не отмечено.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS v.27 и StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Статистически значимыми различия считали при уровне p ≤ 0,05.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки доли вариации зависимой переменной использовали коэффициент детерминации Найджелкера.

Результаты

Локализованный, местнораспространенный и метастатический опухолевый процесс был выявлен у 55 (83,3 %), 9 (13,6 %) и 2 (3,0 %) больных соответственно. Между группами значимых различий в зависимости от распространенности опухолевого процесса не получено (p>0,05) (табл. 2).

Всем больным (n=66) выполнена ОФЭ: правосторонняя – в 36 (54,5 %), левосторонняя – в 25 (37,9 %), двусторонняя – в 5 (7,6 %) случаях. При

Таблица 1/Table 1

Сравнительная характеристика пациентов с учетом гистологического варианта опухоли
Comparative characteristics of patients taking into account the histological type of the tumor

Показатели/Parameters	Гистологическое строение/Histological structure				P
	Семинома/ Seminoma (n=31)		Несеминома/ Nonseminoma (n=35)		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Возраст, Me (лет)/Age, Me (years)	35	28-42	30	25-39	0,094
Индекс масса тела, M ± SD (кг/м ²)/ Body mass index, M ± SD (kg/m ²)	25,38	24,12-28,09	24,90	22,22-26,59	0,272
Размер опухоли, M ± SD (см)/ Tumor size, M ± SD (cm)	3,8	2,6-5,8	5,3	3,0-6,2	0,134
Объем пораженного яичка, Me (см ³)/ Volume of the affected testicle, Me (cm ³)	31,8	20,2-58,8	56,0	25,0-131,0	0,160
Объем здорового яичка, Me (см ³)/ Healthy testicular volume, Me (cm ³)	17,8	12,3-24,2	13,0	11,4-18,0	0,215

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Распространенность опухолевого процесса по классификации TNM в зависимости от гистологического строения
Extent of the tumor according to the TNM classification depending on the histological structure

Показатели/ Indicators	Категории/ Categories	Гистологическое строение/Histological structure		P
		Семинома/ Seminoma	Несеминома/ Nonseminoma	
T	T1	15 (48,4 %)	14 (40,0 %)	0,566
	T2	12 (38,7 %)	18 (51,4 %)	
	T3	4 (12,9 %)	3 (8,6 %)	
N	N0	25 (80,6 %)	30 (85,7 %)	0,055
	N1	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	
	N2	1 (3,2 %)	4 (11,4 %)	
	N3	5 (16,1 %)	0 (0,0 %)	
M	M0	30 (96,8 %)	34 (97,1 %)	1,000
	M1	1 (3,2 %)	1 (2,9 %)	
S	0	18 (58,1 %)	17 (48,6 %)	0,615
	1	10 (32,3 %)	12 (34,3 %)	
	2	3 (9,7 %)	6 (17,1 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

плановом гистологическом исследовании операционного материала наличие лимфоваскулярной инвазии и врастания в сеть яичка выявлено у 37 (56,1 %) и у 45 (68,2 %) больных. Средний размер опухолевого образования в группе типичной семиномы составил 3,8 см (Q₁-Q₂: 2,6-5,8 см), несеминомы – 5,3 см (Q₁-Q₂: 3-6,2 см), без существенных различий (p>0,05).

При сравнении уровня половых и гонадотропных гормонов в зависимости от распространенности опухолевого процесса (по классификации TNM) между группами нам не удалось установить значимых различий (p>0,05). Однако при анализе

уровня бета-ХГЧ в зависимости от pT стадии после ОФЭ выявлены значимые различия (p=0,018) (рис. 1). Апостериорные сравнения показали, что уровень бета-ХГЧ при распространении опухоли на семенной канатик (pT3) был значимо выше, чем при опухолях, ограниченных яичком (pT1-pT2) (p<0,03).

Анализ уровня гормонов в зависимости от гистологического подтипа (типичная семинома, несеминомы опухоли)

При анализе половых и гонадотропных гормонов, а также бета-ХГЧ в зависимости от гистоло-

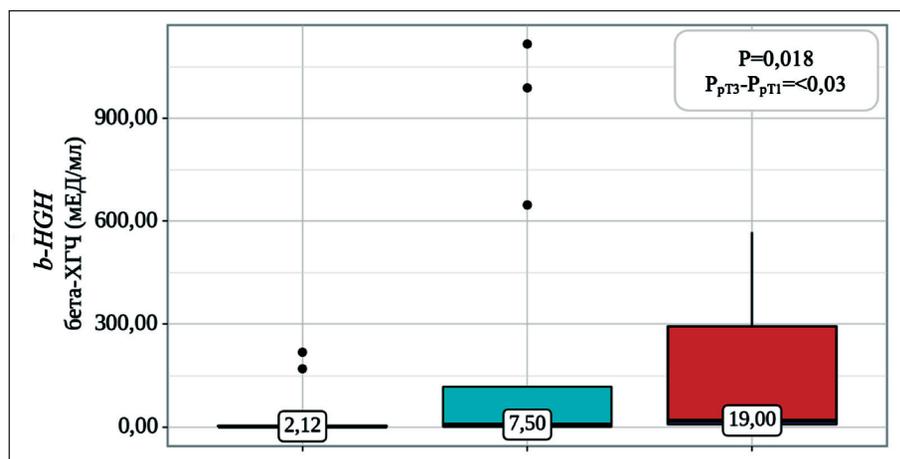


Рис. 1. Анализ уровня бета-ХГЧ в зависимости от pT стадии в общей когорте пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 1. Analysis of beta-hCG levels depending on the pT stage in the overall cohort of patients. Note: created by the authors

Таблица 3/ Table 3

Анализ уровня гормонов до операции в зависимости от гистологического строения
Analysis of hormone levels before surgery depending on the histological structure

Показатели/Indicators	Гистологическое строение/Histological structure				P
	Семинома/ Seminoma (n=31)		Несеминома/ Nonseminoma (n=35)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Т общий (нмоль/л)/Total testosterone	12,70	9,74–14,93	17,70	13,36–27,18	<0,001*
Т свободный (пг/мл)/Free testosterone	7,88	6,48–11,09	14,40	11,32–20,46	<0,001*
Эстрадиол (пмоль/л)/Estradiol	82,39	73,00–151,37	115,00	93,60–336,18	0,010*
ЛГ (мМЕ/мл)/LH	2,74	1,27–5,54	0,42	0,23–2,67	0,007*
ФСГ (мМЕ/мл)/FSH	5,25	3,00–8,44	1,29	0,30–3,98	<0,001*
Пролактин (мЕд/л)/Prolactin	165,54	124,26–234,33	254,00	169,00–435,66	0,002*
бета-ХГЧ (МЕД/мл)/b-HCG	3,40	1,20–6,50	5,46	2,00–193,87	0,035*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы; таблица составлена авторами.

Notes: * – differences in indicators are statistically significant; created by the authors.

Таблица 4/ Table 4

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления гистологического строения
Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of identifying histological structure

Предикторы/Predictors	Грубые/Unadjusted		Скорректированные/Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Т общий/Total testosterone	1,203; 1,058–1,368	0,005*	1,180; 1,040–1,339	0,010*
Пролактин/Prolactin	1,008; 1,002–1,014	0,007*	1,007; 1,001–1,013	0,017*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы; таблица составлена авторами.

Notes: * – differences in indicators are statistically significant; created by the authors.

гического строения опухоли (табл. 3) выявлены существенные различия ($p < 0,05$). Данные различия объясняются наиболее высоким уровнем половых гормонов, бета-ХГЧ и низкими уровнями гонадотропных гормонов при несеминозных опухолях по сравнению с типичной семиномой.

Нами разработана прогностическая модель для определения вероятности гистологического строе-

ния в зависимости от уровня гормонов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%, \quad (1)$$

$$z = -4,244 + 0,166X_T + 0,007X_{ПРЛ}$$

где P – вероятность несеминомы; X_T – Т общий (нмоль/л); $X_{ПРЛ}$ – пролактин (мЕд/л).

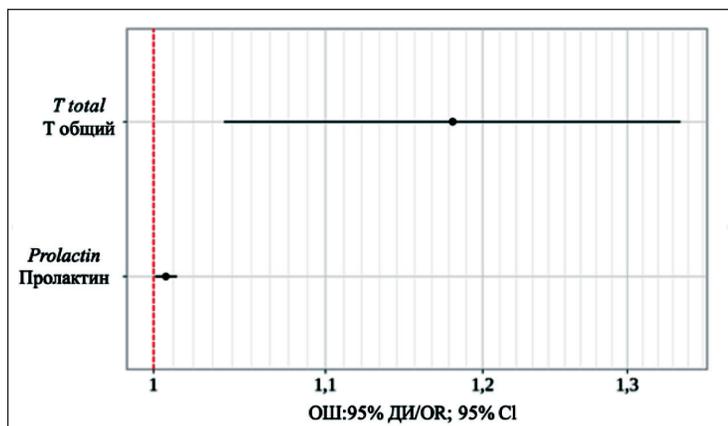


Рис. 2. Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов выявления гистологического строения. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Odds ratio estimates with 95 % CI for the studied predictors of histological identification. Note: created by the authors

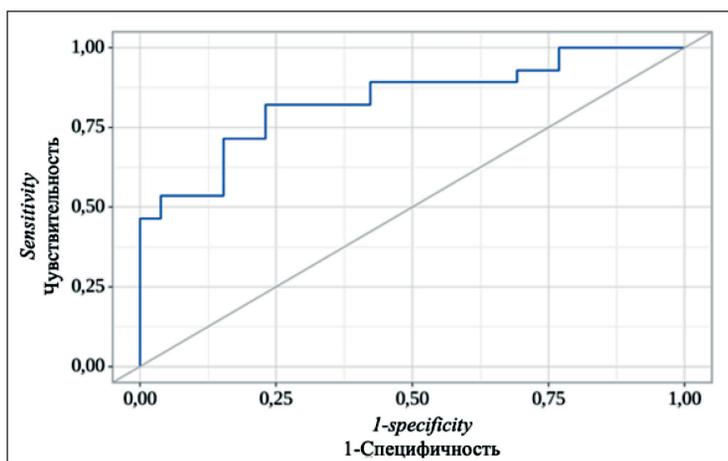


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности гистологического строения от значения логистической функции P.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of histological structure on the value of the logistic function P.

Note: created by the authors

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 45,7 % факторов, определяющих вероятность гистологического строения. При увеличении общего Т на 1 нмоль/л и пролактин на 1 мЕд/л шансы верификации несеминомы увеличивались в 1,180 и 1,007 раза. Площадь под ROC-кривой составила $0,835 \pm 0,055$ с 95 % ДИ: 0,727–0,944. Полученная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели – 82,1 и 76,9 % соответственно.

Анализ уровня гормонов в зависимости от размера первичной опухоли

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи размера опухоли и уровня половых и гонадотропных гормонов до ОФЭ (табл. 4). При оценке связи уровня половых гормонов (общий и свободный Т, эстрадиол), бета-ХГЧ и размера опухоли была установлена умеренной/слабой тесноты прямая связь ($p < 0,05$). Напротив, корреляция уровня гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и размера опухоли была слабой тесноты обратная связь (табл. 4).

Оценка зависимости размера опухоли от половых гормонов была выполнена с помощью метода

линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость размера опухоли от общего Т описывается уравнением линейной регрессии (2):

$$Y_{PO} = 1,914 + 0,160X_T, \tag{2}$$

где Y – величина размера опухоли; X_T – Т общий (нмоль/л).

При увеличении общего Т на 1 нмоль/л следует ожидать увеличения размера опухоли на 0,160 см. Полученная регрессионная модель (2) была статистически значимой ($p < 0,001$) и учитывает 22,6 % факторов, оказывающих влияние на размер первичной опухоли.

Анализ уровня гормонов в зависимости от прогностических факторов (лимфоваскулярная инвазия, вращание опухоли в сеть яичка)

При анализе уровня гормонов в зависимости от лимфоваскулярной инвазии не удалось установить значимых различий ($p > 0,05$). При анализе уровня ЛГ и бета-ХГЧ в зависимости от вращания опухолевого процесса в сеть яичка в общей когорте пациентов были установлены существенные различия ($p = 0,015$, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 4, 5). Вращание опухоли в сеть яичка сопровождалось низким значением ЛГ и высоким значением бета-ХГЧ по сравнению с пациентами без данного

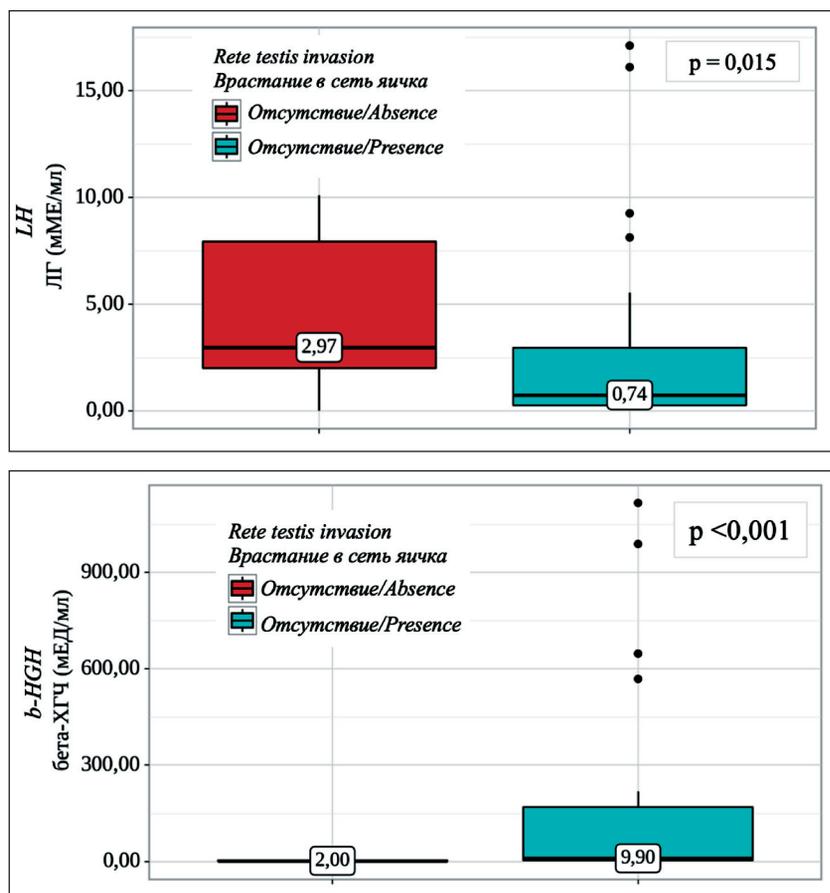


Рис. 4, 5. Анализ уровня ЛГ и бета-ХГЧ в зависимости от врастания опухоли в сеть яичка в общей когорте пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4, 5. Analysis of LH and beta-hCG levels depending on tumor invasion into the rete testis in the overall cohort of patients. Note: created by the authors

прогностического параметра. При анализе общего и свободного Т, эстрадиола, ФСГ и пролактина в зависимости от врастания опухолевого процесса в сеть яичка не удалось выявить статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Также нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности врастания опухолевого процесса в сеть яичка в зависимости от бета-ХГЧ методом бинарной логистической регрессии (табл. 6). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%, \quad (3)$$

$$z = -1,300 + 0,434X_{\text{ХГЧ}}$$

где P – вероятность врастания в сеть яичка; $X_{\text{ХГЧ}}$ – бета-ХГЧ (мЕД/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,02$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (3) объясняет 50,0 % наблюдаемой дисперсии вероятности врастания опухоли в сеть яичка. При увеличении бета-ХГЧ на 1 мЕД/мл шансы наличия увеличивались в 1,543 раза. Площадь под ROC-кривой составила $0,836 \pm 0,054$ с 95 % ДИ: 0,731–0,941. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,590. Наличие прогнозира-

лось при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 76,5 и 100,0 % соответственно.

Обсуждение

В настоящее время в литературе достаточно данных, описывающих изменения половых гормонов у мужчин с ЗНО яичка, после односторонней ОФЭ и адьювантного лечения (химиотерапия, лучевая терапия) [8]. Однако состояние гормонального статуса у этих больных до начала активного лечения и их взаимосвязи с клинико-патоморфологической характеристикой опухолевого процесса мало изучены [7]. В нашем исследовании выполнена дооперационная оценка уровня половых и гонадотропных гормонов, бета-ХГЧ и последующее выявление корреляции с гистологическими параметрами опухоли и распространенностью ЗНО яичка.

При распространении опухолевого процесса на семенной канатик мы наблюдали более высокие значения бета-ХГЧ, чем при опухоли, ограниченной яичком (pT3 vs pT1, $p < 0,03$). Данная закономерность, вероятнее всего, объясняется тем, что высокие значения бета-ХГЧ наблюдаются при несеминомных опухолях и при большем размере первичной опухоли. В свою очередь, такие новообразования, согласно нашим результатам и данным

Таблица 4/Table 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи размера опухоли и уровня половых и гонадотропных гормонов до ОФЭ в общей когорте пациентов

Results of correlation analysis of the relationship between tumor size and the level of sex and gonadotrop-ic hormones prior to orchidectomy in the overall cohort of patients

Показатели/Indicators	Характеристика корреляционной связи/ Characteristics of correlation		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока/ Connection tightness on the Chaddock scale	Р
Размер опухоли – Т общий/Tumor size – T total	0,351	Умеренная/Moderate	0,004*
Размер опухоли – Т свободный/Tumor size – T free	0,342	Умеренная/Moderate	0,008*
Размер опухоли – Эстрадиол/Tumor size – Estradiol	0,292	Слабая/Weak	0,022*
Размер опухоли – ЛГ/Tumor size – LH	-0,287	Слабая/Weak	0,039*
Размер опухоли – ФСГ/Tumor size – FSH	-0,264	Слабая/Weak	0,040*
Размер опухоли – Пролактин/Tumor size – Prolactin	0,097	Нет связи/No connection	0,460
Размер опухоли – бета-ХГЧ/Tumor size – b-HCG	0,244	Слабая/Weak	0,048*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); таблица составлена авторами

Notes: * – differences in indicators are statistically significant (p<0.05); created by the authors

Таблица 5/Table 5

Анализ размера опухоли в зависимости от общего Т
Analysis of tumor size depending on total T

Показатели/Indicators	B	Стд. ошибка/Std. err.	t	p
Перехват/Intercept	1,914	0,740	2,588	0,012*
Т общий/Total testosterone	0,160	0,041	3,893	<0,001*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); таблица составлена авторами.

Notes: * – differences in indicators are statistically significant (p<0.05); created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления вращаения в сеть яичка
Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of detecting ingrowth into the testicular network

Предикторы/Predictors	Грубые/Unadjusted		Скорректированные/Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	р	AOR; 95 % ДИ	р
бета-ХГЧ/b-HCG	1,543; 1,071 – 2,221	0,02*	1,543; 1,071 – 2,221	0,02*

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05); таблица составлена авторами.

Notes: * – the influence of the predictor is statistically significant (p<0.05); created by the authors.

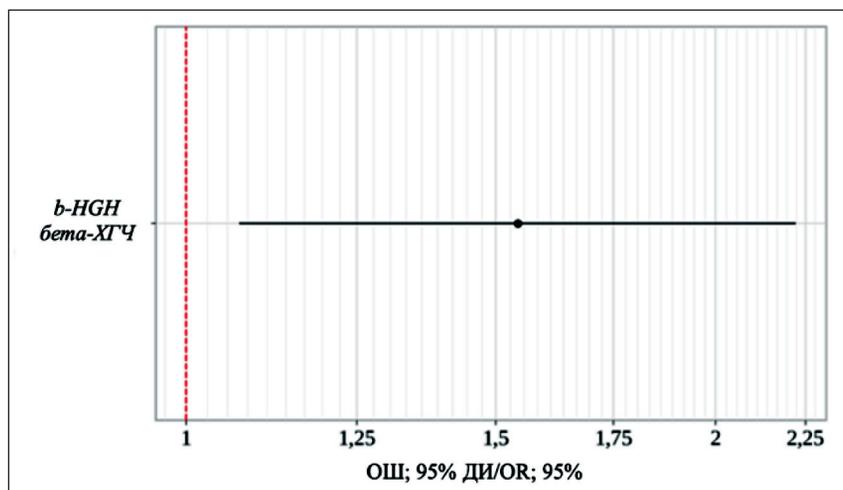


Рис. 6. Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов вращаения в сеть яичка. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Odds ratio estimates with 95 % CI for the studied predictors of tumor invasion into the rete testis. Note: created by the authors

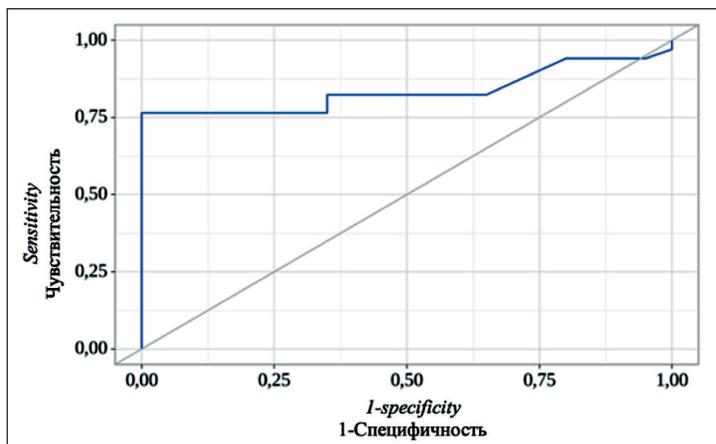


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности врастания в сеть яичка от значения логистической функции P.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. ROC curve characterizing the dependence of the probability of histological structure on the value of the logistic function P.

Note: created by the authors

литературы, могут привести к более агрессивному течению заболевания со склонностью к метастазированию [6, 9].

У больных с несеминомными опухолями мы отмечаем повышенные значения половых гормонов, бета-ХГЧ, как и сниженные в разной степени значения уровня гонадотропных гормонов по сравнению с пациентами с типичной семиномой. На данный момент лишь в нескольких проведенных исследованиях изучили аналогичную связь уровня гормонов перед ОФЭ с гистологическими подтипами ЗНО яичка. K.G. Pineault et al. описали взаимосвязь между уровнем гормонов перед ОФЭ и клинико-патоморфологическими характеристиками у 52 пациентов с ЗНО яичка [10]. Авторы пришли к выводу, что у больных с ЗНО яичка повышенный уровень эстрадиола перед ОФЭ является предиктором верификации несеминомной опухоли. Аналогичные данные получены P.J. Wiechno et al. [7], авторы указывают, что высокие концентрации бета-ХГЧ и эстрадиола нарушают работу ГГГ-оси по паранеопластическому механизму. При этом эстрадиол является значимым маркером несеминоматозных опухолей. Другие авторы также предполагают, что нарушения ГГГ-оси у мужчин с ЗНО яичка могут быть связаны либо с высокой концентрацией бета-ХГЧ, либо с высоким уровнем эстрадиола, секретлируемого первичной опухолью [11–15].

Наши данные показывают, что несеминомные опухоли связаны не только с повышением уровня эстрадиола и бета-ХГЧ, но и высокими значениями тестостерона (свободный и общий), пролактина и низкими значениями гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), что подтверждает аргументы как в пользу выработки эстрадиола под влиянием бета-ХГЧ, так и в отношении общих нарушений ГГГ-оси. На основании этих статистических различий нами разработана прогностическая модель, где при увеличении общего Т на 1 нмоль/л и пролактина на 1 мЕд/л шансы несеминомы увеличивается в 1,180 и 1,007 раза соответственно. Чувствительность и специфичность модели составили 82,1 и 76,9 % соответственно.

Врастание опухоли в сеть яичка сопровождалось низким значением ЛГ и высоким значением бета-ХГЧ, что выделяет эту связь и требует дальнейшего изучения. В настоящее время никаких дополнительных данных по этому аспекту нет. Также нами была разработана прогностическая модель, где при увеличении бета-ХГЧ на 1 мЕД/мл шансы выявления врастания в сеть яичка увеличивались в 1,543 раза. Чувствительность и специфичность модели – 76,5 и 100,0 % соответственно.

Согласно K.G. Pineault et al., повышенный уровень ЛГ и ФСГ перед ОФЭ был связан с большим размером первичной опухоли [10]. Данную ассоциацию авторы объясняют тем, что более крупное опухолевое образование разрушает окружающую паренхиму и приводит к нарушению процесса сперматогенеза с увеличением уровня ЛГ и ФСГ по механизму положительной обратной связи. Напротив, в нашем исследовании отмечено, что с увеличением размеров первичной опухоли выявляются высокие значения половых гормонов, бета-ХГЧ и низкие показатели гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ). Сравнивая результаты исследований других авторов и результаты нашего исследования, можно предположить, что такая закономерность может быть связана с высокой экспрессией бета-ХГЧ и эстрадиола первичной опухолью, которые, в свою очередь, стимулируют функции клеток Лейдига и по принципу отрицательной обратной связи подавляют продукцию гонадотропных гормонов.

Согласно литературным данным, ЛГ и бета-ХГЧ представляют собой морфологически схожие полипептидные гормоны, обладающие способностью стимулировать одни и те же рецепторы [11]. Этот факт объясняет разрушающее действие высоких концентраций бета-ХГЧ на ГГГ ось. Другие исследователи также указывают на то, что концентрация бета-ХГЧ у больных ЗНО яичка коррелирует с концентрацией тестостерона, пролактина, эстрадиола и гонадотропинов [13–15].

Наше исследование имеет определенные ограничения, которые заслуживают обсуждения. В исследование включено относительно небольшое количество пациентов (n=66), что может обуслов-

ливать недостаточную мощность статистического анализа. Однако полученные данные обладают потенциалом для продолжения исследования на больших выборках. Рекомендуется провести исследование с участием более крупных когорт пациентов с целью выявления факторов (таких как статус курения, активность, наследственные заболевания, крипторхизм, микролитиаз яичка, тиреотропный гормон), влияющих на ГГГ-ось, чтобы помочь смягчить эти ограничения и предоставить дополнительные доказательства важных взаимосвязей между уровнями гормонов перед ОФЭ и характеристиками ЗНО яичка.

Заключение

Целью проспективного одноцентрового исследования были анализ взаимосвязи уровня гормонов с клинической стадией и гистологическими

характеристиками опухоли у пациентов с раком яичка и разработка прогностических моделей. Полученные данные позволяют предположить, что несеминомные опухоли связаны с изменениями ГГГ-оси, характеризующимися высокими значениями половых гормонов и низкими значениями гонадотропных гормонов до ОФЭ, что связано с большими размерами первичной опухоли. Кроме того, низкое значение ЛГ и высокое значение бета-ХГЧ являются предикторами прорастания опухоли в сеть яичка. Также высокие уровни бета-ХГЧ связаны с более агрессивной биологией опухоли и плохим прогнозом. Исследование подчеркивает важность предоперационной гормональной оценки для прогнозирования клинических и патоморфологических характеристик ЗНО яичка и разработки эффективных прогностических моделей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. Bandak M., Aksglaede L., Juul A., Rorth M., Daugaard G. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47(17): 2585–91. doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.026.
4. Bandak M., Jørgensen N., Juul A., Lauritsen J., Kier M.G.G., Mortensen M.S., Daugaard G. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(4): 591–8. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.018.
5. Bandak M., Lauritsen J., Johansen C., Kreiberg M., Skott J.W., Agerbaek M., Holm N.V., Daugaard G. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. *J Urol.* 2018; 200(4): 794–800. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.077.
6. Heinzlbecker J., Katzmarzik M., Weiss C., Trojan L., Michel M.S., Haecker A. Changes of stage, predictive factors and adjuvant treatment modalities in seminomatous testicular cancer from 1987 to 2007 and their impact on the status of metastasis, recurrence-free and overall survival: a single-center analysis. *Urol Int.* 2011; 87(3): 282–7. doi: 10.1159/000329768.
7. Wiechno P.J., Kowalska M., Kucharz J., Sadowska M., Michalski W., Poniatowska G., Jońska-Gmyrek J., Rzymkowska J., Nietupski K., Demkow T. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. *Med Oncol.* 2017; 34(5): 84. doi: 10.1007/s12032-017-0943-0.
8. Bandak M., Jørgensen N., Juul A., Vogelius I.R., Lauritsen J., Kier M.G.G., Mortensen M.S., Glovinski P., Daugaard G. Testosterone

deficiency in testicular cancer survivors – a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2016; 4(3): 382–8. doi: 10.1111/andr.12177.

9. Dieckmann K.P., Simonsen-Richter H., Kulejewski M., Anheuser P., Zecha H., Isbarn H., Pichlmeier U. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int.* 2019. doi: 10.1155/2019/5030349.

10. Pineault K.G., Cheaib J.G., Herati A.S., Pierorazio P.M. Associations of preorchietomy hormone levels to testicular germ cell tumor pathology, clinical stage, and size. *Asian J Androl.* 2021; 23(2): 224–6. doi: 10.4103/aja.aja_27_20.

11. Boime I., Ben-Menahem D. Glycoprotein hormone structure-function and analog design. *Recent Prog Horm Res.* 1999; 54: 271–88; discussion 288–9.

12. Duparc C., Boissiere-Yeverka G., Lefebvre H., Laquerriere A., Vuillermet P., Landreat A., Ivell R., DeRoux N., Kuhn J.M. An oestrogen-producing seminoma responsible for gynaecomastia. *Horm Metab Res.* 2003; 35(5): 324–9. doi: 10.1055/s-2003-41310.

13. de Bruin D., de Jong I.J., Arts E.G., Nuver J., Dullaart R.P., Sluiter W.J., Hoekstra H.J., Sleijfer D.T., Gietema J.A. Semen quality in men with disseminated testicular cancer: relation with human chorionic gonadotropin beta-subunit and pituitary gonadal hormones. *Fertil Steril.* 2009; 91(6): 2481–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.016.

14. Madersbacher S., Gerth R., Mann K., Dirnhofner S., Berger P. Gonadotrophin secretion patterns in testicular cancer patients with greatly increased human chorionic gonadotrophin serum concentrations. *J Endocrinol.* 1998; 159(3): 451–8. doi: 10.1677/joe.0.1590451.

15. Watanabe M., Fuji K., Suzuki K., Kitamura T., Okumura D., Kasahara T., Igarashi T., Masuyama T., Hiramori T., Higaki M., Yoshida H. [Endocrine profiles and gonadotropin response to Gn-RH of men with testicular cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2003; 94(5): 543–50. Japanese. doi: 10.5980/jpnjuro11989.94.543.

Поступила/Received 12.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 31.01.2023

Принята к публикации/Accepted 05.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Холбобозода Рустам Файзулло, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0001-6323-1987.

Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, первый проректор – проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0792-6012.

Воробьев Николай Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; уролог, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3426-9843. ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Толкачев Александр Олегович, уролог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7217-6259. ORCID: 0000-0002-8630-6072.

Крашенинников Алексей Артурович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9395-1160. ORCID: 0000-0002-9854-7375.

Тараки Ивад Ахмадович, уролог, онколог отдела онкоурологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1870-3607.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член-корр. РАО, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Холбобозода Рустам Файзулло: сбор и обработка материала, написание текста.

Костин Андрей Александрович: дизайн исследования.

Воробьев Николай Владимирович: критическая оценка текста на предмет содержания.

Толкачев Александр Олегович: сбор и обработка материала, оформление таблиц.

Крашенинников Алексей Артурович: статистическая обработка материала.

Тараки Ивад Ахмадович: научное редактирование текста, работа с литературными источниками.

Каприн Андрей Дмитриевич: концепция и дизайн исследования, контроль исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Российского университета дружбы народов (Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6), протокол № 10 от 22.09.2022.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Rustam F. Kholbobozoda, MD, Postgraduate, Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0001-6323-1987.

Andrey A. Kostin, MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, first Vice-Rector for research, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0792-6012.

Nikolay V. Vorobyev, MD, PhD, Deputy Director for Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Urologist, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Aleksandr O. Tolkahev, MD, Urologist, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8630-6072.

Aleksey A. Krasheninnikov, MD, PhD, Head of the Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9854-7375.

Ivad A. Taraki, MD, Urologist, Department of Oncourology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1870-3607.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member, Russian Academy of Education, General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia);

Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of urologic oncology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rustam F. Kholbobozoda: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Andrey A. Kostin: research design.

Nikolay V. Vorobyev: critical revision of the manuscript for the important intellectual content.

Alexander O. Tolkachev: data collection and processing, design of tables.

Alexei A. Krashennnikov: statistical processing.

Ivad A. Taraki: scientific text editing, work with literary sources.

Andrey D. Kaprin: concept and design of the study, supervision.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kaprin A.D. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of RUDN University (6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia), protocol No. 10 dated September 22, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.