

Эволюция представлений о роли тестостерона при раке предстательной железы. Обзор литературы

Н.Д. Ахвледиани¹, М.У. Бабаев¹, В.В. Соловьев²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 170 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117545 Москва, ул. Подольских курсантов, 2, корп. 2

Контакты: Ника Джумберович Ахвледиани nikandro@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы – одно из самых частых онкологических заболеваний у мужчин. Представления о роли основного мужского гормона – тестостерона – в генезе карциномы предстательной железы кардинально менялись за последние два с лишним века.

Цель исследования – проанализировать эволюцию взглядов на взаимосвязь тестостерона и рака предстательной железы и оценить ее влияние на организацию медицинской помощи.

Материалы и методы. Поиск публикаций осуществлялся в Национальной медицинской библиотеке США и Центральной научной медицинской библиотеке Российской Федерации по ключевым словам: рак предстательной железы, тестостерон. Учитывались только оригинальные публикации и метаанализы. В итоге было отобрано 59 публикаций и проведен их описательный анализ.

Результаты. Представлены сведения о сомнительности отрицательной роли тестостерона в канцерогенезе рака предстательной железы ввиду малого числа наблюдений и многочисленных методологических дефектов проведенных исследований. Обозначена доказательность теории андрогенного насыщения при карциноме предстательной железы, которая основана на работах с достаточным количеством наблюдений. Описаны исследования, подтверждающие отсутствие канцерогенного влияния андрогензаместительной терапии у здоровых индивидов и прогрессии опухолевого процесса на фоне назначения тестостерона после лечения онкологического процесса. Более того, приведены сведения о применении указанного гормона при лечении кастрационно-резистентной формы карциномы предстательной железы.

Заключение. С течением времени появляется все больше данных, которые подтверждают протективную роль тестостерона в отношении развития и даже при лечении рака предстательной железы. В связи с этим возникает перспектива глобальной трансформации организации медицинской помощи в вопросах тактики ведения больных карциномой предстательной железы, а также в целом мужчин старших возрастных групп. Очевидной остается необходимость проведения новых более качественных исследований по указанному вопросу.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, обзор

Для цитирования: Ахвледиани Н.Д., Бабаев М.У., Соловьев В.В. Эволюция представлений о роли тестостерона при раке предстательной железы. Обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):26–35. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-26-35

Evolution of the views on the role of testosterone in prostate cancer. Literature review

N.D. Akhvediani¹, M.U. Babaev¹, V.V. Solovyev²

¹Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²City Polyclinic No. 170, Moscow Healthcare Department; Bld. 2, 2 Podolskikh Kursantov St., Moscow 117545, Russia

Contacts: Nika Dzhumberovich Akhvediani nikandro@mail.ru

Background. Prostate cancer is one of the most common cancers in men. The views on the role of the main male hormone, testosterone, in the genesis of prostate carcinoma has changed dramatically over the last two centuries.

Aim. To study the evolution of views on the relationship between testosterone and prostate cancer and to assess their impact on the organization of medical care.

Materials and methods. Publications were searched in the National Library of Medicine of the United States and the Central Scientific Medical Library of the Russian Federation using the keywords: prostate cancer, testosterone. Only original publications and meta-analyses were considered. As a result, 59 publications were selected and their descriptive analysis was performed.

Results. The information about the doubtfulness of the negative role of testosterone in genesis of prostate cancer is presented, taking into account the small number of observations and numerous methodological defects of the studies. The evidence for the theory of androgenic saturation in prostate carcinoma is outlined, which is based on publications with a sufficient number of publications. Studies confirming the absence of a carcinogenic effect of androgen replacement therapy in healthy individuals and progression of the tumor process on testosterone administration after treatment of the cancer process are described. Moreover, there is information on the use of this hormone in the treatment of castration-resistant prostate carcinoma.

Conclusion. Over time, there is increasing evidence for the protective role of testosterone in the development and even treatment of prostate cancer. This raises the prospect of a global transformation in the organization of medical care in the management of patients with prostatic carcinoma, as well as older men in general. There is a clear need for new and better research on this issue.

Keywords: prostate cancer, testosterone, review

For citation: Akhvediani N.D., Babaev M.U., Solovyev V.V. Evolution of the views on the role of testosterone in prostate cancer. Literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):26–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-26-35

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 млн случаев карциномы предстательной железы, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от данного заболевания [1].

В Российской Федерации заболеваемость РПЖ неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает 2-е место, что соответствует 14,5 % всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4 %). За 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост показателя смертности составил 13,85 % при среднегодовом темпе прироста 1,29 % [2].

Понимание роли тестостерона в генезе РПЖ претерпело значительную трансформацию с момента первого упоминания данного вопроса в конце XIX в. С учетом большой социальной значимости проблемы карциномы предстательной железы и, несомненно, важного значения основного андрогена у мужчин мы сочли необходимым проследить эволюцию взглядов по обсуждаемой проблеме с оценкой очевидных перспектив влияния на организацию здравоохранения.

Материалы и методы

Для анализа литературы с помощью электронной поисковой системы Национальной медицинской библиотеки США были заданы условия поиска публикаций.

В качестве ключевых слов были использованы термины: «рак предстательной железы» (prostate cancer), «тестостерон» (testosterone). Сроки публикаций не ограничивались. Дополнительно был проведен аналогичный поиск в Центральной научной медицинской библиотеке Российской Федерации. Сроки публикаций не ограничивались. Обзорные публикации были исключены из рассмотрения, однако учитывались оригинальные исследования и метаанализы. В соответствии с указанными критериями были отобраны 59 источников литературы.

Результаты

Исторически первые предположения о возможной роли тестостерона в развитии РПЖ высказал в 1884 г. профессор Ф.И. Синицын, который руководил андрологической клиникой Московского университета. Им был описан регресс ракового поражения предстательной железы после хирургической кастрации. Данный метод лечения широко применялся в клинике, которую возглавлял профессор, однако точное число наблюдений автором приведено не было [3].

В зарубежных странах первые предположения о влиянии тестостерона на возникновение карциномы предстательной железы были высказаны лишь в 40-х годах прошлого века. В 1941 г. С. Huggins и С. V. Hodges опубликовали результаты своего начального опыта применения хирургической кастрации и лечения эстрогенами (которое существенно снижало андрогенные эффекты в мужском организме) на примере 8 пациентов

с метастатическим РПЖ. Авторы оценивали эффективность лечения онкологического процесса по степени снижения кислой фосфатазы, которая являлась в тот период времени единственным маркером РПЖ. Положительный результат лечения был констатирован у всех исследуемых. Более того, С. Huggins и С. V. Hodges расширили свое исследование, назначив 3 из указанных 8 пациентов ежедневные инъекции тестостерона пропионата, на фоне чего был констатирован существенный рост уровня кислой фосфатазы крови. Это позволило авторам сделать вывод об «активации РПЖ под влиянием инъекций тестостерона» [4].

В том же году указанные исследователи опубликовали еще одну работу, в которой описали усиление костных болей у кастрированных пациентов с метастатическим РПЖ на фоне назначения андрогензаместительной терапии [5].

С. Huggins и С. V. Hodges оказали существенное влияние на понимание правильной тактики ведения пациентов с карциномой предстательной железы. Хирургическая кастрация стала основным методом лечения сразу же после публикации первой статьи авторов. Данная тенденция сохранилась вплоть до 80-х годов прошлого века, когда были открыты аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, терапия которыми приводила к чрезвычайному снижению уровня тестостерона [6].

В 1967 г. G. R. Prout и W. R. Brewer сообщили о значительной прогрессии карциномы предстательной железы с летальными последствиями у 5 из 10 пациентов, которым назначили лечение основным андрогеном. При этом в другой группе исследуемых, состоявшей из 26 больных, не получавших лечения по поводу онкологического процесса или подвергнутых кастрации незадолго до назначения тестостерона, в течение нескольких недель андрогензаместительной терапии отрицательной динамики онкологического процесса (подъема уровня кислой фосфатазы) отмечено не было [7].

В 1981 г. андрогензависимая модель возникновения РПЖ получила дополнительные подтверждения в работе, которую опубликовали J. E. Fowler и W. F. Whitmore. В ней они объединили свой опыт, полученный с 1945 по 1967 г. в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна Кеттеринга в Нью-Йорке. Суммарно авторы исследовали влияние терапии тестостероном у 52 больных карциномой предстательной железы. В 45 (86,5 %) наблюдениях в течение 30 дней после начала андрогенной терапии была отмечена значительная прогрессия онкологического поражения предстательной железы, что было обозначено авторами как эффект «топлива, проливающего на костер» [8].

Позднее, в 1987 г., была опубликована первая масштабная работа по применению нового онкомаркера РПЖ — простатического специфического антигена (ПСА) [9]. И именно данное открытие заложило основу для первых сомнений в состоятельности андрогензависимой

теории развития карциномы предстательной железы. В 1996 г. A. Morgentaler и соавт. выполнили трансректальную биопсию предстательной железы 77 гипогонадным мужчинам с нормальными уровнем общего ПСА (<4 нг/мл) и результатами пальцевого ректального исследования. В результате у 11 (14 %) исследуемых был выявлен РПЖ [10].

Спустя 10 лет A. Morgentaler и E. L. Rhoden провели аналогичное исследование у пациентов с умеренно повышенным уровнем общего ПСА (от 4 до 10 нг/мл) и наличием пальпируемого уплотнения в предстательной железе. При этом выявляемость простатической карциномы была аналогичной. В более масштабной работе этих исследователей биопсия предстательной железы была выполнена 345 пациентам с гипогонадизмом. И вновь выявляемость РПЖ составила около 15 %, при этом у 30 % пациентов заболевание обнаруживали при нормальном уровне общего ПСА (от 2 до 4 нг/мл). Таким образом, было установлено, что низкое содержание плазменного тестостерона не является протективным фактором в отношении развития карциномы предстательной железы, равно как и высокий или нормальный андрогенный статус не обуславливали высокий риск данного онкологического заболевания [11].

Анализ литературы, проведенный в 2004 г. E. L. Rhoden и A. Morgentaler, не выявил зависимости развития РПЖ от уровня плазменного тестостерона или проводимой андрогензаместительной терапии [12]. В 2008 г. W. Roddam и соавт. провели анализ 18 проспективных исследований, включивших 3886 больных карциномой предстательной железы и 6438 мужчин контрольной группы. Взаимосвязи между риском РПЖ и уровнем тестостерона и дигидротестостерона в крови не обнаружено. Кроме того, у мужчин с более высокими показателями главного андрогена вероятность развития карциномы предстательной железы была сравнимой с таковой у гипогонадных пациентов [13].

В 2006 г. мнение о том, что высокий уровень тестостерона создает повышенный риск РПЖ, было доказательно опровергнуто и именовано «историческим мифом», который далее не должен существовать в профессиональном медицинском сообществе [14]. При подробном рассмотрении исследования, которое провели С. Huggins и С. V. Hodges (1941), было отмечено, что в нем участвовал 1 больной с карциномой предстательной железы, не подвергавшийся хирургической кастрации. Назначение терапии тестостероном не привело у него к повышению уровня кислой фосфатазы крови, что ставит под сомнение описанные ранее выводы авторов [4].

Упомянутые выше J. E. Fowler и W. F. Whitmore (1981) в своей работе сообщили о 4 пациентах с карциномой предстательной железы, которым тестостерон был назначен на фоне антиандрогенной терапии, при этом 3 (75 %) из них получали ежедневно тестостероновые инъекции на протяжении 355 дней без какой-либо

отрицательной динамики онкологического процесса. Авторы также отмечали, что с возрастом уровень тестостерона у пациентов с РПЖ снижался, но это не влияло на агрессивность и стадию заболевания [8].

Подробный анализ указанных исследований позволил разработать новую концепцию возможного воздействия андрогенного статуса на рост раковых клеток в предстательной железе, которую назовут моделью насыщения. Согласно этой модели, андрогены обладают ограниченной способностью стимулировать рост РПЖ через андрогеновый рецептор (АР) при концентрациях в сыворотке ниже физиологического диапазона. Добавление же андрогенов выше точки их тканевой сатурации не имеет дальнейшего стимулирующего эффекта [15].

Состоятельность модели насыщения подтверждена в исследованиях на животных и людях. У крыс максимальный рост предстательной железы происходит при тканевой концентрации тестостерона примерно 36 нг/дл, что коррелирует с кастрационным уровнем данного гормона в крови [16]. В ткани предстательной железы человека насыщение АР достигается примерно при содержании основного андрогена в количестве 120 нг/дл *in vitro* и 240 нг/дл *in vivo* [17, 18].

Длившееся в течение 6 мес исследование по андрогензаместительной терапии у мужчин с возрастным гипогонадизмом показало, что на фоне введения экзогенного тестостерона, который существенно повышал уровень данного гормона в сыворотке крови, увеличения его содержания в клетках предстательной железы, так же как и дигидротестостерона, отмечено не было [19]. Полученные данные позволили заключить, что механизм модели насыщения может заключаться в недостаточном поглощении предстательной железой экзогенного тестостерона. Эта закономерность защищает орган от больших сывороточных концентраций андрогенов [15].

Альтернативная концепция развития РПЖ была предложена А. Salonia и соавт. в 2012 г. Она известна как модель временной зависимости и предполагает повышенный риск развития карциномы предстательной железы как при низком, так и при высоком уровне сывороточного тестостерона (U-образное влияние на клетки предстательной железы) [20]. Однако в настоящее время доказательства состоятельности указанной концепции представлены весьма ограниченно [21].

Наиболее масштабная статистика взаимосвязи концентрации тестостерона в сыворотке крови и РПЖ представлена в упомянутом выше объединенном анализе 18 проспективных исследований, включивших суммарно 3886 больных РПЖ и 6439 мужчин контрольной группы. Были исследованы существующие в мире эпидемиологические данные, представляющие более 95 % опубликованных сведений по обсуждаемой проблеме. Значимой корреляции между РПЖ и уровнем

свободного и общего тестостерона, а также любых других эндогенных половых гормонов в сыворотке крови не обнаружено [13].

В 2017 г. опубликованы результаты мультинационального анализа данных по пациентам с гипогонадизмом, включенным в Реестр гипогонадных мужчин (RHYME). Среди 999 зарегистрированных больных андрогензаместительная терапия проводилась в 75 % наблюдений. РПЖ при биопсии выявлялся одинаково часто у мужчин, получавших экзогенный тестостерон (37,5 %), и у тех, которым не проводилось подобное лечение (37,0 %), в течение 36 мес [22].

В дополнение к этому метаанализ, проведенный в том же году, не выявил увеличения риска развития карциномы предстательной железы при лечении тестостероном по сравнению с плацебо [23].

В целом ряде публикаций предпринимались попытки охарактеризовать влияние тестостеронзаместительной терапии на уровень ПСА. Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований включало 85 гипогонадных пациентов, которым проводилась терапия андрогенами на протяжении 2 лет. Было констатировано отсутствие значимых изменений уровня упомянутого онкомаркера на фоне достоверного роста плазменных концентраций свободного и общего тестостерона [24]. Однако в других, менее масштабных и продолжительных исследованиях наблюдалось кратковременное увеличение ПСА как у здоровых, так и у гипогонадных мужчин вскоре после начала андрогензаместительной терапии. Вместе с тем этот факт не сопровождался увеличением риска развития РПЖ [25, 26].

Большой интерес представляют немногочисленные данные по влиянию тестостеронзаместительной терапии у больных РПЖ, не получавших лечения по поводу онкологического заболевания. В упомянутом выше исследовании, которое провели А. Morgentaler и Е. L. Rhoden (2006), у 15 % пациентов, получавших тестостерон, при нормальном уровне ПСА во время биопсии выявили карциному предстательной железы [11].

В более позднюю свою работу А. Morgentaler и соавт. (2011) включили 13 мужчин с симптоматическим гипогонадизмом и подтвержденным РПЖ, за которым осуществляли активное наблюдение. Пациентам была назначена андрогензаместительная терапия. Двум пациентам, у которых было заподозрено прогрессирование опухолевого процесса, была выполнена повторная биопсия предстательной железы. Однако результаты гистологического исследования не отличались от таковых до назначения тестостерона [27].

В 2011 г. А. Morales представил свой опыт применения тестостеронзаместительной терапии у 7 гипогонадных пациентов с РПЖ, по поводу которого не проводилось лечения. Назначение тестостерона прерывали при повышении ПСА и возобновляли в случае достижения его исходного уровня. Стоит

отметить, что изменения уровня данного онкомаркера при тестостеронзаместительном лечении не имели каких-либо четких закономерностей и были весьма непредсказуемы. В то же время отмена андрогензаместительной терапии всегда приводила к восстановлению изначальных показателей ПСА. Это позволило автору сделать вывод о малой клинической значимости указанного онкомаркера для контроля прогрессии онкологического процесса на фоне лечения тестостероном [28].

Примечательны результаты ретроспективного анализа, включившего данные 3-летнего наблюдения за 124 гипогонадными пациентами с карциномой предстательной железы, которым не проводили лечения онкологического процесса; 28 из них получали андрогензаместительную терапию, при этом значимых признаков прогрессии онкологического заболевания при контрольных биопсиях выявлено не было [29].

Отдельного внимания заслуживают сведения о безопасности лечения препаратами тестостерона гипогонадных больных РПЖ, которым проводилось лечение опухолевого процесса. Радикальная простатэктомия (РП) многие годы является «золотым стандартом» лечения локализованной формы карциномы предстательной железы. Несмотря на радикальность операции, исторически сложилось, что врачи-урологи опасались применять андрогензаместительную терапию после указанного вмешательства ввиду популярности андрогензависимой концепции развития РПЖ. Однако в 2004 г. J.M. Kaufman и R.J. Graydon первыми опубликовали результаты лечения тестостероном 7 пациентов, подвергшихся ранее РП по поводу РПЖ. Авторы не отметили признаков биохимического рецидива ни в одном наблюдении, что пробудило интерес научной урологической общественности к дополнительным исследованиям по данной проблеме [30]. Вскоре после этого P.K. Agarwal и M.G. Oefelein (2005) установили безопасность андрогензаместительной терапии на примере 10 гипогонадных пациентов после РП. Максимальный срок с момента операции до начала лечения гипогонадизма составил 19 мес [31].

Согласно последним клиническим рекомендациям Американской урологической ассоциации (2018) терапию тестостероном можно назначать после РП пациентам с благоприятными морфологическими параметрами (отрицательный хирургический край, отсутствие поражения семенных пузырьков и регионарных лимфатических узлов) без признаков биохимического рецидива [32]. Европейская ассоциация урологов дает аналогичные рекомендации, детализируя сроки начала андрогензаместительной терапии — не ранее чем через год после операции. Кроме того, обязательными критериями для назначения тестостерона являются данные о низком риске рецидива заболевания (морфологическая оценка по шкале Глисона <7 баллов; ста-

дия pT1–2a; уровень ПСА до операции <10 нг/мл, на момент начала терапии — <0,01 нг/мл) [33].

Анализ 14 исследований за период с 2004 по 2020 г., объединяющий 852 наблюдения, показал, что андрогензаместительное лечение гипогонадных пациентов в сроки 12–41 мес после РП приводит к достоверному увеличению плазменной концентрации тестостерона без риска биохимического рецидива онкологического заболевания. Последний отмечался лишь у 24 (2,8 %) пациентов [34]. В 3 исследованиях, где была предусмотрена контрольная группа, частота биохимического рецидива оказалась наиболее низкой у пациентов, получавших тестостерон [35–37]. Вместе с тем авторы проведенного анализа указывают на то, что рассмотренные публикации имели ряд недостатков, ограничивающих доказательность полученных выводов. Среди них перечисляются: преимущественно ретроспективный характер, малая доля контролируемых дизайнов, а также разные сроки начала и длительности андрогензаместительной терапии после перенесенного удаления предстательной железы. Все это указывает на необходимость новых более качественных исследований по обсуждаемой проблеме [34].

В отдельной группе публикаций описаны результаты лечения гипогонадизма у пациентов, подвергшихся лучевой терапии (ЛТ) по поводу РПЖ. В 2013 г. A.W. Pastuszak и соавт. провели ретроспективное исследование, включившее 13 пациентов, которым после радиологического лечения назначался тестостерон в связи с выявленным гипогонадным состоянием. Число больных с показателем по шкале Глисона 6, 7 и 8 баллов составило 4, 7 и 2 соответственно. Среднее время наблюдения было 27,5 мес. В результате авторы не выявили подъема ПСА ни у одного участника исследования. Это позволило сделать вывод, что вне зависимости от морфологического показателя Глисона риск рецидива и прогрессирования РПЖ у пациентов, перенесших ЛТ, при проведении андрогензаместительного лечения не увеличивается [38].

В последующем ретроспективном исследовании A.W. Pastuszak и соавт. изучали данные 98 гипогонадных больных РПЖ, получавших тестостерон после ЛТ: 5, 6, 7, 8 и 9 баллов по Глисона были представлены у 3,1; 44,9; 28,6; 7,1 и 4,1 % пациентов соответственно. На протяжении всего исследования увеличение среднего уровня ПСА было незначимым (с 0,08 до 0,09 нг/мл, $p = 0,05$). При этом среди пациентов с высоким риском прогрессирования опухолевого процесса уровень указанного онкомаркера возрос в результате андрогензаместительной терапии статистически значимо (с 0,10 до 0,36 нг/мл, $p = 0,018$). Частота биохимических рецидивов была достаточно низкой и составила лишь 6,1 %. Следует отметить, что при разных типах ЛТ (внешняя ЛТ, брахитерапия, комбинированная ЛТ)

встречаемость биохимического рецидива достоверно не отличалась [39].

R. Kacker и соавт. (2014) провели ретроспективный анализ по результатам андрогензаместительного лечения 135 пациентов с гипогонадизмом, подвергавшихся ранее ЛТ по поводу РПЖ. Применялась внешняя ЛТ и брахитерапия со средним периодом наблюдения до назначения тестостерона 26,7 мес. Частота биохимического рецидива составила 6,7 %. На основании полученных результатов был сделан вывод о малом риске прогрессирования и рецидива РПЖ при андрогензаместительной терапии после лучевого лечения [40].

Отдельные исследования были посвящены безопасности назначения тестостерона после брахитерапии. M. Sarosdy (2007) провел одно из первых подобных исследований на примере 31 пациента, 3 из которых имели высокий риск прогрессирования заболевания. Примечательно, что 86,1 % пациентов продолжали андрогензаместительную терапию в течение длительного времени (от 4,5 до 8,5 года) без признаков биохимического рецидива РПЖ ввиду существенного положительного влияния на качество жизни [41].

F.G. Balbontin и соавт. (2014) включили в аналогичное исследование 20 пациентов после брахитерапии. Андрогензаместительное лечение в виде инъекций длилось в среднем 2,5 года. В результате терапии тестостероном уровень ПСА достоверно снизился с 0,7 до 0,1 нг/мл. Несмотря на малый объем выборки, авторы показали отсутствие риска рецидива и прогрессирования опухолевого процесса на фоне назначения андрогенов гипогонадным пациентам после брахитерапии по поводу карциномы предстательной железы ($p < 0,001$) [42].

S. Kadomoto и соавт. (2020) приводят результаты 6 наблюдений проведения 2-летней адъювантной андрогензаместительной терапии в сочетании с комбинированной андрогенной блокадой после брахитерапии РПЖ. Все пациенты имели высокий риск прогрессирования и метастазы карциномы предстательной железы; 5 из 6 указанных больных дополнительно проводилась дистанционная ЛТ после брахитерапии. Симптомы гипогонадизма в результате назначения тестостерона были нивелированы. У 5 пациентов отмечалось кратковременное увеличение уровня ПСА в начале указанного лечения, которое не являлось признаком биохимического рецидива заболевания [43].

Несколько публикаций посвящены безопасности назначения тестостерона после дистанционной ЛТ. A. Morales и соавт. (2009) проводили андрогензаместительную терапию 5 гипогонадным мужчинам после курса дистанционной ЛТ РПЖ. Морфологический параметр Глисона 6, 7 и 8 баллов был представлен в 2, 1 и 2 наблюдениях соответственно. Тестостерон назначали в течение 14,5 мес. Все пациенты в завершении исследования сообщили о существенном уменьшении

симптомов гипогонадизма. Признаков рецидива и прогрессии карциномы предстательной железы не было выявлено. Полученные результаты позволили авторам сделать предположение об онкологической безопасности андрогензаместительного лечения у пациентов после дистанционной ЛТ по поводу РПЖ [44].

H.N. Davila и соавт. (2008) исследовали случаи 6 пациентов с андрогенодефицитом, которым назначался тестостерон после дистанционного лучевого лечения в связи с карциномой предстательной железы. Пять (83,3 %) больных ввиду положительного влияния на симптомы гипогонадизма приняли решение продолжить андрогензаместительную терапию. Ни в одном наблюдении повышения уровня ПСА на фоне терапии тестостероном зарегистрировано не было [45].

Публикаций о безопасности андрогензаместительного лечения после криотерапии карциномы предстательной железы нами не обнаружено, однако найдено описание 1 клинического наблюдения после воздействия другого фокального метода — высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU). При длительности применения тестостерона в течение 42 мес признаков биохимического рецидива РПЖ у пациента не выявлено при полном регрессе симптомов гипогонадизма [46].

Таким образом, представленные сведения говорят об относительной безопасности андрогензаместительной терапии у гипогонадных пациентов после разных видов лечения карциномы предстательной железы. Вместе с тем все еще необходимы дополнительные высококачественные исследования по указанному вопросу для получения более достоверной информации [34].

Представляют интерес сведения о распространенности гипогонадизма среди больных РПЖ. Согласно данным A. Salonia и соавт. (2011), встречаемость дефицита тестостерона среди 673 мужчин, подготовленных к РП, составила 21,4 % [47]. S. Yamamoto и соавт. (2007) констатировали гипогонадизм у 18 % пациентов, которым вскоре удалили предстательную железу по поводу рака [48]. S. Lumbiganon и соавт. (2019), обследовав 85 кандидатов на РП, обнаружили большую разницу в данных о распространенности дефицита тестостерона в зависимости от лабораторных референсных значений, принятых в качестве диагностически значимых. При границе в 230 и 350 нг/дл встречаемость гипогонадизма составила 5,9 и 37,6 % соответственно [49]. В то же время ни в одной из вышеуказанных публикаций не оценивались симптомы дефицита тестостерона. Данный факт существенно обесценивает доказательность представленных сведений по распространенности гипогонадизма среди больных РПЖ, так как современная диагностика гипогонадных состояний строится на учете как сывороточного содержания тестостерона, так и соответствующих клинических проявлений [50].

Постепенно накапливаются данные литературы о протективной роли нормального уровня тестостерона в отношении развития РПЖ. Так, М.А. Hoffman и соавт. (2000) исследовали 117 больных с подозрением на карциному предстательной железы. Было отмечено, что пациенты с низким уровнем свободного тестостерона плазмы крови по сравнению с эугонадными мужчинами имели более высокий уровень выявляемости РПЖ (47 % против 28 %, $p < 0,018$) и повышенную встречаемость морфологической характеристики опухоли ≥ 8 баллов по шкале Глисона (10,9 % против 0 %) [51].

М. Ribeiro и соавт. (1997) провели исследование, в котором участвовало 144 больных с карциномой предстательной железы II стадии, получавших андрогензаместительную терапию по поводу сопутствующего гипогонадизма. Было установлено, что пациенты с исходным уровнем общего тестостерона >10 нмоль/л жили достоверно дольше, нежели мужчины с более низким изначальным показателем андрогенной насыщенности организма (26 мес против 20 мес, $p = 0,003$) [52].

В другом исследовании изучался гормональный статус 211 пациентов с подозрением на РПЖ. В результате было обнаружено, что у мужчин с уровнем свободного тестостерона <9 пг/мл карцинома предстательной железы выявлялась чаще, чем у пациентов с более высокими значениями указанного показателя (40,8 % против 25,6 %, $p < 0,021$). При этом у больных с уровнем общего тестостерона <300 нг/дл РПЖ также выявлялся более часто, чем у пациентов с данным показателем >300 нг/дл (48,6 % против 29,3 %, $p < 0,023$) [53].

S. Yamamoto и соавт. (2007) изучали отдаленные исходы РП в зависимости от начального андрогенного статуса оперированных. Исследователи установили, что 5-летняя выживаемость эугонадных пациентов была достоверно выше, нежели мужчин с исходно зарегистрированным гипогонадизмом (84,9 % против 67,8 %, $p < 0,035$) [48].

В другой работе на примере 64 больных РПЖ было доказано, что при показателе основного андрогена <270 нг/мл частота положительного хирургического края при РП была достоверно выше ($p < 0,026$) [54].

Авторитетные эксперты отмечают, что перечисленных исследований мало для абсолютной доказательности концепции защитной роли андрогенов в отношении развития карциномы предстательной железы. Несомненно то, что требуется дополнительное изучение указанного вопроса в более масштабных исследовательских работах [34].

В последние годы появились интересные данные об эффективности терапии тестостероном при кастрационно-резистентном РПЖ. Первые шаги в этом направлении были сделаны в 2005 г. С.Р. Chuu и соавт. Исследователи изучали влияние андрогенов на особой линии клеток РПЖ LNCaP 104-R1, которые не были чувствительны к андрогенам. Было отмечено, что воз-

действие на них физиологических доз тестостерона приводило к ингибированию клеточного роста. Более того, данный гормон изменял фенотип LNCaP 104-R1, возвращая им андрогенную чувствительность [55].

При изучении механизма развития нечувствительности к тестостерону ученые отметили закономерность, обнаруживаемую в клетках кастрационно-резистентного рака. В них содержалось повышенное количество мРНК AP. Вследствие этого андрогенрезистентные клетки РПЖ развивали свою нечувствительность к антиандрогенным влияниям за счет повышения количества рецепторов к тестостерону. В то же время назначение высоких доз андрогенов приводило к обратному эффекту. Количество AP уменьшалось и чувствительность к антиандрогенам восстанавливалась [56].

В последующем исследовании использовали этот цикл ауторегуляции AP в клетках карциномы предстательной железы в качестве молекулярной основы для биполярной андрогенной терапии (БАТ) при кастрационно-резистентном РПЖ. Было установлено, что острое воздействие высоких уровней тестостерона на клетки с повышенной экспрессией AP приводит к повышенной их гибели. Эти доклинические результаты послужили основой для того, чтобы сместить подходы к лечению РПЖ с устойчивой депривации андрогенов к циклическому переключению между депривацией андрогенов и их воздействием, также известным как БАТ. Режим, который предполагал чередование депривации тестостерона и его насыщения, в сочетании с применением противоопухолевого препарата этопозида был протестирован с участием 4 пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ. Описанная тактика привела к снижению уровня ПСА более чем на 50 %, что было признано перспективным результатом [57].

М.Т. Schweizer и соавт. (2015) наблюдали 16 бессимптомных мужчин с костными метастазами кастрационно-резистентного РПЖ, которые получали БАТ. Лечение хорошо переносилось и позволило значительно снизить уровень ПСА и достичь рентгенологически регистрируемого регресса костных метастазов у 50 % пациентов [58].

В исследовании BATMAN у 33 пациентов с андрогеночувствительным РПЖ проводили андрогенную депривацию в течение 6 мес. В дальнейшем у больных с уровнем ПСА <4 нг/мл в течение 3 мес осуществляли БАТ. В итоге у 80 % больных через 18 мес от начала исследования сохранялся нормальный уровень указанного онкомаркера и было достигнуто достоверно более высокое качество жизни [59].

Обсуждение

Исходя из обзора существующей литературы, первичное представление о канцерогенном влиянии тестостерона при развитии РПЖ было основано на бездоказательных исследованиях малого объема [4, 5, 7, 8].

При этом обескураживает тот факт, что по поводу ошибочной андрогензависимой концепции развития карциномы предстательной железы в 1966 г. присуждена Нобелевская премия. Современный подробный анализ позволил выявить в указанных исследованиях существенные методологические дефекты и подвергнуть обоснованному сомнению андрогензависимую концепцию развития карциномы предстательной железы, в результате чего была предложена теория насыщения [14, 15]. Вместе с тем поиск новых гипотез о взаимосвязи плазменного уровня тестостерона и РПЖ продолжается [20].

В последние годы появляются убедительные свидетельства негативного влияния гипогонадизма на развитие карциномы предстательной железы, основанные на крупномасштабных исследованиях [13, 22]. В дополнение к сказанному в многочисленных работах отмечена безопасность терапии тестостероном для пациентов с РПЖ как до, так и после лечения онкологического заболевания разной степени радикальности [29, 34, 46, 60]. Важно отметить, что положительные результаты лечебных воздействий коррелируют с высокой плазменной концентрацией тестостерона. Все эти закономерности, безусловно, согласуются с концепцией насыщения основным андрогеном, которую предложили А. Morgentaler и соавт. Более того, появляются первые свидетельства успешного применения тестостерона при преодолении гормональной устойчивости при кастрационно-резистентном РПЖ [59].

Несомненно то, что точное понимание роли основного андрогена в генезе карциномы предстательной железы является важным вопросом современного здравоохранения. С учетом описанных кардинальных изменений во взглядах полностью пересматривается концепция ведения пациентов с диагнозом РПЖ, что в немалой

степени повлияет на организацию медицинской помощи больным данной категории. Кроме того, на основании представленных новых данных могут быть разработаны гормональные методы профилактики онкологического поражения предстательной железы, что в целом повлечет за собой изменение вектора ведения мужчин старших возрастных групп и окажет влияние на увеличение продолжительности их жизни. Таким образом, все вышесказанное имеет большое социальное значение и должно стать предметом более углубленного изучения.

Заключение

Анализ литературы позволяет по-новому оценить роль тестостерона в канцерогенезе РПЖ. Все больше сведений подтверждают его протективную роль в отношении развития онкологического заболевания. Возможность и необходимость применения андрогензаместительной терапии после лечения карциномы предстательной железы при гипогонадизме уже описываются в клинических рекомендациях ведущих урологических ассоциаций мира. Более того, новый подход с использованием лечения тестостероном при кастрационно-резистентном РПЖ является крайне перспективным способом борьбы с данным онкологическим заболеванием, позволяющим положительно влиять не только на продолжительность, но и на качество жизни пациентов. Все вышеизложенное весьма четко определяет перспективу глобальной трансформации организации здравоохранения в вопросах тактики ведения больных карциномой предстательной железы, а также в целом мужчин старших возрастных групп. В связи с этим актуальной остается необходимость проведения новых, более качественных исследований по обсуждаемой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rider J.R., Wilson K.M., Sinnott J.A. et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016;70(6):974–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.027
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
3. Аляев Ю.Г., Асламазов Э.Г., Ахвледиани Н.Д. 145 лет урологической клинике имени Р.М. Фронштейна. М.: Дипак, 2012. 240 с. Alyaev Y.G., Aslamazov E.G., Akhvediani N.D. 145 years of urological clinic named after R.M. Fronstein. Moscow: Dipak, 2012. 240 p. (In Russ.).
4. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–7.
5. Huggins C., Stevens R.E., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43(2):209–23. DOI: 10.1001/archsurg.1941.01210140043004
6. Morgentaler A., Traish A. The history of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. *Sex Med Rev* 2020;8(2):286–96. DOI: 10.1016/j.sxm.2018.03.002
7. Prout G.R. Jr., Brewer W.R. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967;20(11):1871–8. DOI: 10.1002/1097-0142(196711)20:11<1871::aid-cnrcr2820201112>3.0.co;2-d
8. Fowler J.E. Jr., Whitmore W.F. Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126(3):372–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54531-0
9. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909–16. DOI: 10.1056/nejm198710083171501

10. Morgentaler A., Bruning C.O. 3rd, DeWolf W.C. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996;276(23):1904–6. DOI: 0.1001/jama.1996.03540230054035
11. Morgentaler A., Rhoden E.L. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 2006;68(6):1263–7. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1058
12. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350(5):482–92. DOI: 10.1056/NEJMra022251
13. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., Key T.J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):170–83. DOI: 10.1093/jnci/djm323
14. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50(5):935–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.034
15. Morgentaler A., Traish A.M. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55(2):310–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.024
16. Wright A.S., Douglas R.C., Thomas L.N. et al. Androgen-induced regrowth in the castrated rat ventral prostate: role of 5 α -reductase. *Endocrinology* 1999;140(10):4509–15. DOI: 10.1210/endo.140.10.7039
17. Traish A.M., Muller R.E., Wotiz H.H. A new procedure for the quantitation of nuclear and cytoplasmic androgen receptors. *J Biol Chem* 1981;256(23):12028–33.
18. Traish A.M., Williams D.F., Hoffman N.D., Wotiz H.H. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res* 1988;262:145–60.
19. Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2351–61. DOI: 10.1001/jama.296.19.2351
20. Salonia A., Abdollah F., Capitanio U. et al. Serum sex steroids depict a nonlinear u-shaped association with high-risk prostate cancer at radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2012;18(13):3648–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2799
21. Miranda E.P., Torres L.O. Late-onset hypogonadism: prostate safety. *Andrology* 2020;8(6):1606–13. DOI: 10.1111/andr.12772
22. Debruyne F.M., Behre H.M., Roehrborn C.G. et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int* 2017;119(2):216–24. DOI: 10.1111/bju.13578
23. Elliott J., Kelly S.E., Millar A.C. et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(11):e015284. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015284
24. McLaren D., Siemens D.R., Izard J. et al. Clinical practice experience with testosterone treatment in men with testosterone deficiency syndrome. *BJU Int* 2008;102(9):1142–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07811.x
25. Cooper C.S., MacIndoe J.H., Perry P.J. et al. The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1996;156(2 Pt 1):438–41; discussion 441–2. DOI: 10.1097/00005392-199608000-00028
26. Gerstenbluth R.E., Maniam P.N., Corty E.W., Seftel A.D. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23(6):922–6.
27. Morgentaler A., Lipshultz L.I., Bennett R. et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011;185(4):1256–60. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.084
28. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011;107(9):1369–73. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10193.x
29. Kacker R., Hult M., San Francisco I.F. et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl* 2016;18(1):16–20. DOI: 10.4103/1008-682X.160270
30. Kaufman J.M., Graydon R.J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172(3):920–2. DOI: 10.1097/01.ju.0000136269.10161.32
31. Agarwal P.K., Oefelein M.G. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(2):533–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000143942.55896.64
32. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200(2):423–32. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115
33. Salonia A., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol* 2021;80(3):333–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007
34. Natale C., Carlos C., Hong J. et al. Testosterone therapy after prostate cancer treatment: a review of literature. *Sex Med Rev* 2021;9(3):393–405. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.12.003
35. Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Lai W.S. et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;190(2):639–44. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.002
36. Wynia B., Lee T., Taneja S. et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after prostatectomy: a 5-year single center experience. *J Urol* 2014;191(4):527. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1477
37. Gray H., Seltzer J., Talbert R.L. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(7):536–41. DOI: 10.2146/ajhp140128
38. Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Godoy G. et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013;25(1):24–8. DOI: 10.1038/ijir.2012.29
39. Pastuszak A.W., Khanna A., Badhiwala N. et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015;194(5):1271–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.084
40. Kacker R., Hult M., Connors W., Morgentaler A. Safety of testosterone therapy in men with prostate cancer. *J Urol* 2014;191(4):e529–e30. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1482
41. Sarosdy M.F. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536–41. DOI: 10.1002/cncr.22438
42. Balbontin F.G., Moreno S.A., Bley E. et al. Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(1):125–30. DOI: 10.1111/bju.12668
43. Kadomoto S., Shigehara K., Iwamoto H. et al. Testosterone replacement therapy for patients with hypogonadism after high dose-rate brachytherapy for high-risk prostate cancer: a report of six cases and literature review. *World J Mens Health* 2020;38(1):132–6. DOI: 10.5534/wjmh.180130
44. Morales A., Black A.M., Emerson L.E. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009;103(1):62–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07882.x
45. Davila H.H., Arison C.N., Hall M.K. et al. Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179(4S):428. DOI: 10.1016/S0022-5347(08)61255-0
46. Ory J., Flannigan R., Lundeen C. et al. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol* 2016;196(4):1082–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.069

47. Salonia A., Gallina A., Briganti A. et al. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117(17):3953–62. DOI: 10.1002/cncr.25985
48. Yamamoto S., Yonese J., Kawakami S. et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(3):696–701. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.052
49. Lumbiganon S., Patcharatrakul S., Khongcharoensombat W., Sangkum P. Pre- and post-radical prostatectomy testosterone levels in prostate cancer patients. *Int J Impot Res* 2019;31(2):145–9. DOI: 10.1038/s41443-019-0116-0
50. Пушкарь Д.Ю., Роживанов Р.В., Мкртумян А.М. и др. Тестостеронзаместительная терапия в урологической практике. Междисциплинарный подход. Методические рекомендации № 59. Москва, 2019.
Pushkar D.Yu., Rozhivanov R.V., Mkrtumyan A.M. et al. Testosterone replacement therapy in urological practice. Interdisciplinary approach. Methodological recommendations No. 59. Moscow, 2019. (In Russ.).
51. Hoffman M.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000;163(3):824–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67812-3
52. Ribeiro M., Ruff P., Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20(6):605–8. DOI: 10.1097/00000421-199712000-00015
53. Sofikerim M., Eskicorapci S., Oruç O., Ozen H. Hormonal predictors of prostate cancer. *Urol Int* 2007;79(1):13–8. DOI: 10.1159/000102906
54. Teloken C., Da Ros C.T., Caraver F. et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005;174(6):2178–80. DOI: 10.1097/01.ju.0000181818.51977.29
55. Chuu C.P., Hiipakka R.A., Fukuchi J. et al. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice. *Cancer Res* 2005;65(6):2082–4. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3992
56. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10(1):33–9. DOI: 10.1038/nm972
57. Isaacs J.T., D'Antonio J.M., Chen S. et al. Adaptive auto-regulation of androgen receptor provides a paradigm shifting rationale for bipolar androgen therapy (BAT) for castrate resistant human prostate cancer. *Prostate* 2012;72(14):1491–1505. DOI: 10.1002/pros.22504
58. Schweizer M.T., Antonarakis E.S., Wang H. et al. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Sci Transl Med* 2015;7(269):269ra2. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010563
59. Schweizer M.T., Wang H., Lubner B. et al. Bipolar androgen therapy for men with androgen ablation naïve prostate cancer: results from the phase II BATMAN Study. *Prostate* 2016;76(13):1218–26. DOI: 10.1002/pros.23209
60. Morgentaler A., Caliber M. Safety of testosterone therapy in men with prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(11):1065–76. DOI: 10.1080/14740338.2019.1666103

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Д. Ахвледиани / N.D. Akhvediani: <https://orcid.org/0000-0002-1017-7470>
М.У. Бабаев / M.U. Babaev: <https://orcid.org/0000-0001-6654-9280>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.