



УДК 616.65-006.6-074

Е.С. Невирович¹, А.А. Яковенко¹, А.Ш. Румянцев¹, С.А. Будылев², А.Н. Селиванов², А.Н. Зайцева¹

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8-(812)-338-78-95;

²Городская клиническая больница № 31, 197110, пр. Динамо, 3, тел. 8-(812)-235-11-04, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования – уточнить возможность использования индекса здоровья простаты для скрининга рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего ПСА в диапазоне 2-10 нг/мл. Обследовано 904 мужчины с уровнем общего ПСА от 2 до 10 нг/мл (по калибровке Hybritech) и отрицательным результатом ПРИ в возрасте от 45 до 80 лет. Всем пациентам методом иммунохемилюминесцентного анализа (Beckman Coulter) определен уровень общего ПСА, свободного ПСА (свПСА), [-2]проПСА в крови, рассчитано соотношение ПСА свободного к общему ПСА и процентное соотношение [-2]проПСА к свободному ПСА, индекс здоровья простаты (Prostate Health Index) $IЗП = (п2ПСА/свПСА) \cdot \sqrt{оПСА}$. Также всем пациентам выполнено МРТ малого таза с целью определения объема предстательной железы и объема опухоли предстательной железы, а также 12-точечная биопсия предстательной железы. Для индекса здоровья простаты было зафиксировано наиболее высокое значение площади под ROC-кривой ($AUC=0,742$) по сравнению с другими лабораторными маркерами РПЖ (оПСА, свПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА). При этом по данным непараметрического корреляционного анализа наиболее высокий статистически значимый коэффициент корреляции был получен между суммой баллов по Глиссону и индексом здоровья простаты ($R_s=0,63$, $p<0,0001$). Индекс здоровья простаты превосходит оПСА, свПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА для идентификации клинически значимого РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, индекс здоровья простаты, скрининг.

E.S. Nevirovich¹, A.A. Yakovenko¹, A.Sh. Rumyantsev¹, S.A. Budylev², A.N. Selivanov², A.N. Zaitseva¹

NEW POSSIBILITIES IN LABORATORY DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

²City clinical hospital № 31, Saint-Petersburg

Summary

The aim of the study – To clarify the possibility of using the the prostate health index (PHI) to screening of prostate cancer in men with total PSA in the range of 2-10 ng/ml. MATERIALS AND METHODS. There were examined 904 men with total PSA 2-10 ng/ml (Hybritech calibration) and a negative result digital rectal examination (DRE) aged 45 to 80 years. Total PSA (tPSA), free PSA (fPSA), [-2]proPSA in the blood were determined immunochemiluminescence assay (Beckman Coulter). There were calculated the ratio of fPSA/tPSA and the % [-2]proPSA/fPSA. PHI was calculated as equation: $PHI = ([-2]proPSA/fPSA) \cdot \sqrt{tPSA}$. All patients underwent pelvic MRI to determine prostate volume and tumor volume of prostate, as well as 12-point prostate biopsy. RESULTS. It was recorded the highest value for area under the ROC curve for PHI ($AUC=0.742$) in comparison with other laboratory markers of prostate cancer (tPSA, fPSA, %fPSA, [-2]proPSA, %proPSA). Thus, according to the nonparametric correlation analysis, the highest statistically significant correlation coefficient was obtained between total score of the Gleason index and PHI ($R_s=0,63$, $p<0,0001$). CONCLUSION. The determining of PHI is more preferable in comparison with tPSA, fPSA, %fPSA, [-2]proPSA, %proPSA for screening of cancer prostate.

Key words: prostate cancer, prostate health index, screening.

Простатспецифический антиген (оПСА) является основным серологическим онкомаркером, широко применяемым при ранней диагностике рака предстательной железы. Однако вследствие ограниченной

специфичности оПСА положительные результаты биопсии наблюдаются приблизительно у 25 % пациентов с уровнем оПСА в диапазоне от 2 до 10 нг/мл (по калибровке Hybritech) [5]. Кроме того, рак предстатель-

ной железы диагностируется при повторной биопсии у 10–35 % пациентов, у которых в анамнезе уже была проведена биопсия [1].

В настоящее время для повышения специфичности раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) помимо оПСА используется пальцевое ректальное исследование (ПРИ), данные трансректального ультразвукового сканирования (ТРУЗИ) и соотношение ПСА свободного к общему ПСА (%свПСА). При этом положительные результаты ПРИ и ТРУЗИ, в большинстве случаев, указывают на местно-распространенную форму РПЖ и практически не способны выявлять локализованные формы РПЖ, а дополнительное определение %свПСА в качестве скринингового теста привело лишь к незначительному улучшению ситуации с ранней диагностикой РПЖ [4]. Поэтому проблема поиска более чувствительного и специфичного лабораторного

маркера РПЖ, который позволил бы значительно улучшить раннюю диагностику РПЖ и с большей определенностью выявить пациентов с агрессивными формами РПЖ, остается весьма актуальной.

Наиболее перспективным показателем, который позволит значительно улучшить раннее выявление РПЖ на сегодняшний день можно считать индекс здоровья простаты (Prostate Health Index) (ИЗП), представляющий собой трехкомпонентный расчетный показатель, включающий в себя изоформу свободного ПСА – [-2]проПСА (п2ПСА), общий ПСА и свободный ПСА – ИЗП = (п2ПСА/свПСА)* $\sqrt{\text{оПСА}}$ [3, 2].

Цель исследования – оценить эффективность использования расчетного показателя – индекс здоровья простаты для раннего выявления рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего ПСА в диапазоне 2-10 нг/мл.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2015 год обследовали 904 мужчины с уровнем общего ПСА от 2 до 10 нг/мл (по калибровке Hybritech) и отрицательным результатом ПРИ в возрасте от 45 до 80 лет. Критериями исключения было наличие острого или обострение хронического простатита, инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей, прием лекарственных препаратов, которые могут повлиять на уровень общего ПСА на момент включения в исследование. После включения в исследование, всем пациентам методом иммунохемилюминесцентного анализа (Beckman Coulter) определен уровень общего ПСА, свободного ПСА (свПСА), [-2]проПСА в крови, рассчитано соотношение ПСА свободного к общему ПСА и процентное соотношение [-2]проПСА к свободному ПСА, а также индекс здоровья простаты (Prostate Health Index) ИЗП = (п2ПСА/свПСА)* $\sqrt{\text{оПСА}}$. Перед забором крови исключались все возможные причины, приводящие к повышению уровня общего ПСА: ПРИ, ТРУЗИ, массаж предстательной железы за 7 дней и отсутствие эякуляции за 48 часов до взятия анализов крови. Всем пациентам

выполнено МРТ малого таза с целью определения объема предстательной железы и объема опухоли предстательной железы, а также 12-точечная биопсия предстательной железы.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6,0 «StatSoft Inc.» США. Рассчитывали значения среднего арифметического и ее среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Для сравнения диагностической значимости изучаемых показателей проводили логистический анализ с определением чувствительности и специфичности, а также выполняли построение ROC-кривых. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным лабораторного обследования группа в целом характеризовалась уровнем общего ПСА $4,67 \pm 1,67$ нг/мл, свободного ПСА $0,69 \pm 0,39$ нг/мл, %свПСА $15,3 \pm 7,2$ %, [-2]проПСА $14,0 \pm 8,9$ пг/мл, %п2ПСА $2,2 \pm 1,0$ %, ИЗП $47,3 \pm 25,7$, средний объем предстательной железы по данным МРТ составил $47,0 \pm 20,1$ см³, средний объем опухоли предстательной железы у пациентов в РПЖ составил $4,07 \pm 2,26$ см³. По результатам проведения 12-точечной биопсии предстательной железы пациентов разделили на 2 группы: 1 группа – 276 пациентов у которых была диагностирована аденокарцинома предстательной железы; 2 группа – 628 пациентов, с неопухолевыми заболеваниями (ДГПЖ, ПИН, хронический простатит). Средний возраст пациентов первой группы составил $63,3 \pm 7,1$ лет и статистически значимо не отличался от среднего возраста пациентов второй группы $63,2 \pm 7,0$ лет ($p = 0,994$).

Данные основных лабораторных показателей и показателей МРТ в зависимости от диагноза представлены в таблице 1.

С учетом TNM-классификации (Tumour Node Metastasis) РПЖ редакции 2009 года в 1 группе паци-

ентов – 264 пациента соответствовали T1c стадии, 12 пациентов T2a стадии. По данным прогностической классификации пациенты с РПЖ соответствовали – 102 пациента 1 группе, 111 пациентов 2а группе, 63 пациента 2b группе. Данные основных лабораторных показателей и показателей МРТ пациентов с РПЖ в зависимости от стадии TNM-классификации представлены в таблице 2.

Таблица 1

Основные лабораторные показатели и показатели МРТ в зависимости от диагноза

Показатели	1-я группа (n=276)	2-я группа (n=628)	P
оПСА, нг/мл	$5,15 \pm 1,54$	$4,46 \pm 1,68$	0,0001
свПСА, нг/мл	$0,67 \pm 0,36$	$0,703 \pm 0,41$	0,277
%свПСА, %	$13,42 \pm 6,41$	$16,17 \pm 7,47$	0,0001
[-2]проПСА, пг/мл	$17,13 \pm 10,9$	$12,73 \pm 7,62$	0,0001
%п2ПСА, %	$2,73 \pm 1,26$	$2,02 \pm 0,93$	0,0001
ИЗП	$61,32 \pm 30,6$	$41,17 \pm 20,48$	0,0001
Объем предстательной железы, см ³	$47,22 \pm 19,68$	$46,96 \pm 20,4$	0,855
Объем опухоли, см ³	$4,07 \pm 2,26$	-	-

Таблица 2

**Основные лабораторные показатели и показатели МРТ
пациентов с РПЖ в зависимости
от стадии TNM-классификации**

Показатели	T1c стадия (n=264)	T2a стадия (n=12)	P
оПСА, нг/мл	5,19±1,53	4,18±1,33	0,026
свПСА, нг/мл	0,68±0,36	0,37±0,14	0,003
%свПСА, %	13,59±6,46	9,49±3,6	0,03
[-2]проПСА, пг/мл	16,89±10,73	22,41±13,57	0,086
%п2ПСА, %	2,59±1,03	5,78±1,94	0,0001
ИЗП	58,7±26,63	118,98±51,59	0,0001
Объем предстательной железы, см ³	46,69±19,3	62,5±19,35	0,005
Объем опухоли, см ³	3,79±1,85	10,26±1,57	0,0001

Таблица 3

**Результаты построения ROC-кривой для основных
лабораторных маркеров РПЖ**

тестовые переменные	площадь (AUC)	станд. ошибка	асимпто- тическое значение	Площадь под кривой	
				асимптотический 95 % доверитель- ный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
оПСА, нг/мл	0,618	0,019	0,0001	0,580	0,656
свПСА, нг/мл	0,489	0,020	0,585	0,449	0,529
%свПСА, %	0,383	0,020	0,0001	0,343	0,422
[-2]проПСА, пг/мл	0,650	0,020	0,0001	0,611	0,688
%п2ПСА, %	0,696	0,019	0,0001	0,660	0,733
ИЗП	0,742	0,018	0,0001	0,708	0,777

Таблица 4

**Результаты непараметрического корреляционного
анализа между суммой баллов по Глисон и основными
лабораторными показателями и показателями МРТ**

Показатели	n	Rs	P
оПСА, нг/мл	276	0,196	0,17
свПСА, нг/мл	276	-0,170	0,051
%свПСА, %	276	-0,28	0,073
[-2]проПСА, пг/мл	276	0,311	0,0001
%п2ПСА, %	276	0,580	0,0001
ИЗП	276	0,623	0,0001
Объем предстательной железы, см ³	276	0,017	0,776
Объем опухоли, см ³	276	0,250	0,0001

При построении ROC-кривой для основных лабораторных маркеров РПЖ были получены результаты, представленные в таблице 3.

Результаты непараметрического корреляционного анализа между суммой баллов по Глисон и основными лабораторными показателями и показателями МРТ представлены в таблице 4.

Использование индекса здоровья простаты (phi) позволяет оценить риск наличия РПЖ, а также повысить специфичность выявления РПЖ, в том числе агрессивных форм, по сравнению с оПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА.

Литература

1. Heidenreich A., et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update – 2013 // Eur Urol. – 2014. – № 65 (1). – P. 124-137.

2. Le B.V., Griffin C.R., Loeb S., et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study // J Urol. – 2010. – № 183 (4). – P. 1355-1359.

3. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up // Lancet. – 2014. – № 384 (9959). – P. 2027-2035.

4. Siegel R., Naishadman D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J Clin. – 2013. – № 63 (1). – P. 11-30.

5. Ziaran S., et al. Biomarkers for determination prostate cancer: implication for diagnosis and prognosis // Neoplasma. – 2015. – № 62 (5). – P. 683-691.

Literature

1. Heidenreich A., et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update – 2013 // Eur Urol. – 2014. – № 65 (1). – P. 124-137.

2. Le B.V., Griffin C.R., Loeb S., et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study // J Urol. – 2010. – № 183 (4). – P. 1355-1359.

3. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up // Lancet. – 2014. – № 384 (9959). – P. 2027-2035.

4. Siegel R., Naishadman D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J Clin. – 2013. – № 63 (1). – P. 11-30.

5. Ziaran S., et al. Biomarkers for determination prostate cancer: implication for diagnosis and prognosis // Neoplasma. – 2015. – № 62 (5). – P. 683-691.

Координаты для связи с авторами: Невирович Евгений Станиславович – канд. мед. наук, зав. 2-м урологическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Яковенко Александр Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и диализа ФПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, тел. +7-952-362-54-64, e-mail: leptin-rulit@mail.ru; Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры факультетской терапии СПбГУ; Будылёв Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, зав. отделением урологии, нефрологии и трансплантации почки ГБ СПб № 31; Селиванов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, врач-уролог отделения урологии, нефрологии и трансплантации почки ГБ СПб № 31; Зайцева Алена Николаевна – врач-уролог урологического отделения Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.