

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА ЗДОРОВЬЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН С УРОВНЕМ ОБЩЕГО ПСА 2–10 НГ/МЛ

Е. Невирович¹, кандидат медицинских наук,
А. Яковенко¹, кандидат медицинских наук,
А. Румянцев¹, доктор медицинских наук, профессор,
С. Будылев², кандидат медицинских наук,
А. Селиванов², кандидат медицинских наук

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

²Городская больница №31, Санкт-Петербург

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

Оценивается эффективность использования расчетного показателя – индекса здоровья предстательной железы – для раннего выявления рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего простатспецифического антигена в диапазоне от 2 до 10 нг/мл.

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

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по частоте среди злокачественных опухолей у мужчин в Западной Европе и США [1]. В мире ежегодно регистрируется >600 тыс. новых случаев РПЖ, в США – >230 тыс., при этом 29 тыс. мужчин в год погибают непосредственно от РПЖ [2]. Согласно статистическим данным, в последние годы заболеваемость РПЖ увеличивается ежегодно на 3% [2], что объясняет повышенное внимание к этой проблеме.

Для диагностики РПЖ используют пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное УЗИ (ТРУЗИ), определение уровня общего простатспецифического антигена ПСА (оПСА) и отношение свободного ПСА (свПСА) к оПСА (%свПСА). Положительные результаты ПРИ и ТРУЗИ в большинстве случаев указывают на местнораспространенную форму РПЖ; выявить, исходя из них, локализованные формы РПЖ практически невозможно. При этом положительная предсказательная ценность оПСА и %свПСА как маркеров РПЖ остается достаточно низкой, особенно у мужчин с уровнем оПСА 2–10 нг/мл. оПСА обладает низкой специфичностью, его положительная предсказательная ценность – около 25%, результатом чего является большое число ложноположительных результатов и соответственно – необязательных биопсий, частота которых, по данным многоцентрового европейского рандомизированного исследования, может достигать 75% [3]. Кроме того, оПСА и %свПСА характеризуются недостаточной чувствительностью: до 30% случаев РПЖ могут быть обна-

ружены при уровне оПСА < 4 нг/мл, причем из них до 10% – случаи агрессивных форм РПЖ. Наконец, при определении только оПСА и %свПСА не выявляется степень агрессивности РПЖ; результатом такого подхода является гипердиагностика и как следствие – избыточная терапия неагрессивных форм РПЖ, частота которой может достигать >50%

[3]. Поэтому весьма актуален поиск более чувствительного и специфичного лабораторного маркера РПЖ, который позволил бы значительно улучшить раннюю его диагностику и с большей определенностью выявлять пациентов с агрессивными формами РПЖ.

На сегодня наиболее перспективный маркер РПЖ – индекс здоровья предстательной железы (ПЖ) – ИЗП (Prostate Health Index). Это – трехкомпонентный расчетный показатель, включающий в себя изоформу свПСА – [-2]проПСА (п2ПСА); $оПСА \cdot свПСА \cdot ИЗП = (п2ПСА / свПСА) \cdot \sqrt{оПСА}$ [4].

Нами оценена эффективность использования ИЗП для раннего выявления РПЖ у мужчин с уровнем оПСА 2–10 нг/мл.

В период с 2011 по 2015 г. обследовали 904 мужчин в возрасте от 45 до 80 лет с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл (по калибровке Hybritech) и отрицательным результатом ПРИ. В исследование не включали мужчин с острым или обострением хронического простатита, инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевых путей, принимающих лекарственные препараты, которые могут повлиять на уровень оПСА. После включения в исследование у всех пациентов методом иммунохемилюминесцентного анализа (Beckman Coulter) определяли уровень в крови оПСА, свПСА, [-2]проПСА, рассчитывали отношение свПСА к оПСА и процентное отношение [-2]проПСА к свПСА, а также ИЗП (Prostate Health Index): $(п2ПСА / свПСА) \cdot \sqrt{оПСА}$. Перед взятием крови исключали все факторы, которые могут привести к повышению уровня оПСА: ПРИ, ТРУЗИ, массаж ПЖ за 7 дней до анализов крови и отсутствие эякуляции за 48 ч. Всем пациентам выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза для определения объема ПЖ и объема опухоли, а также 12-точечная биопсия ПЖ.

Для статистического анализа результатов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica 6,0 StatSoft Inc. США. Рассчитывали среднее арифметическое и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи 2 переменных применяли корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для сравнения диагностической значимости изучаемых показателей проводили логистический анализ с определением чувствительности и специфичности, а также выполняли построение ROC-кривых. Нулевую гипотезу (ошибка 1-го рода) отвергали при $p < 0,05$.

Данные лабораторного обследования: уровень оПСА – $4,67 \pm 1,67$ нг/мл, свПСА – $0,69 \pm 0,39$ 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 ПЖ по данным МРТ – $47,0 \pm 20,1$ см³, средний объем опухоли ПЖ – $4,07 \pm 2,26$ см³. По результатам 12-точечной биопсии ПЖ па-

Таблица 1
Основные лабораторные показатели и показатели МРТ в зависимости от диагноза ($M \pm \sigma$)

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

Таблица 2
Основные лабораторные показатели и показатели МРТ пациентов с РПЖ в зависимости от стадии по TNM-классификации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Стадия T1 (n=264)	Стадия T2a (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 ПЖ, 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-кривых по основным лабораторным маркерам РПЖ

Лабораторный маркер	Площадь под кривыми (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическое значение	Асимптотический 95% доверительный 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 суммы баллов по Глисон, основных лабораторных показателей и показателей МРТ

Показатель	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 ПЖ, см ³	276	0,017	0,776
Объем опухоли, см ³	276	0,250	0,0001

циентов разделили на 2 группы: 1-я – 276 пациентов с аденокарциномой ПЖ, 2-я – 628 пациентов с неопухолевыми заболеваниями (доброкачественная гиперплазия ПЖ, простатическая интраэпителиальная неоплазия, хронический простатит). Средний возраст пациентов 1-й группы – 63,3±7,1 года, 2-й – 63,2±7,0 года (p=0,994).

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

У пациентов с РПЖ уровень оПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА, ИЗП был статистически значимо выше, чем у пациентов 2-й группы, а уровень %свПСА – наоборот. Достоверных различий в объеме ПЖ и уровне свПСА у пациентов 2 групп не выявлено.

По TNM-классификации (Tumour Node Metastasis) РПЖ (2009) у 264 пациентов 1-й группы была стадия T1c, у 12 – T2a.

Основные лабораторные показатели и показатели МРТ пациентов с РПЖ в зависимости от стадии по TNM-классификации представлены в табл. 2.

При нарастании стадии РПЖ по TNM-классификации статистически значимо нарастали уровень %п2ПСА, ИЗП, объем ПЖ и объем опухоли по данным МРТ и достоверно снижались уровень свПСА и %свПСА. Достоверных различий в уровне [-2]проПСА в зависимости от стадии РПЖ по TNM-классификации не определено. Уровень оПСА не возрастал при усугублении стадии РПЖ по TNM-

классификации, а наоборот, статистически значимо снижались.

Результаты построения ROC-кривых по основным лабораторным маркерам РПЖ приведены в табл. 3.

Площадь под ROC-кривой ИЗП (AUC=0,742) больше, чем под кривыми оПСА, свПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА.

Результаты непараметрического корреляционного анализа суммы баллов по Глисон, основных лабораторных показателей и показателей МРТ представлены в табл. 4.

Статистически значимо наибольшим был коэффициент корреляции между суммой баллов по Глисон и ИЗП (Rs=0,63; p<0,0001). Достоверной взаимосвязи между суммой баллов по Глисон, оПСА, свПСА, %свПСА и объемом ПЖ не выявлено.

Использование ИЗП позволяет оценить риск наличия РПЖ. Специфичность ИЗП в выявлении РПЖ, в том числе агрессивных форм, выше специфичности оПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА.

Литература

1. Siddiqui M., Rais-Bahrami S., Turkbey B. et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer // JAMA. – 2015; 313 (4): 390–7.
2. Siegel R., Naishadman D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. – 2013; 63 (1): 11–30.
3. Schroder F., Hugosson J., Roobol M. 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): 2027–35.
4. Le B., Griffin C., 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): 1355–9.

ROLE OF [-2]proPSA AND ITS DERIVATIVES IN PROSTATE CANCER SCREENING IN MEN WITH A TOTAL PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN LEVEL OF 2-10 NG/ML

E. Nevirovich¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Yakovenko¹**, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Rumyantsev¹**, MD; **A. Selivanov²**, Candidate of Medical Sciences; **S. Budylev²**, Candidate of Medical Sciences
¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
²City Hospital Thirty-One, Saint Petersburg

The efficiency of using [-2]proPSA and its derivative a p2PSA to free prostate-specific antigen (PSA) ratio (%p2PSA) for the early detection of prostate cancer in men with a total prostate-specific antigen level of 2 to 10 ng/ml.

Key words: prostate cancer, [-2]proPSA, screening.