

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.65-097-07

А. С. Аль-Шукри, В. Д. Яковлев, А. Г. Борискин, С. Ю. Боровец, М. А. Рыбалов

■ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФРАКЦИЙ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА И ИНДЕКСА ЗДОРОВЬЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой (зав. — проф. С. Х. Аль-Шукри), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить значимость комплексной оценки клиничко-лабораторных факторов, включая фракции простатического специфического антигена (ПСА) и индекс здоровья предстательной железы (ПЖ), в диагностике рака предстательной железы (РПЖ). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У 148 больных с подозрением на наличие РПЖ выполняли измерение уровня общего ПСА и фракций, расчет индекса здоровья ПЖ, мультифокальную трансректальную биопсию железы. Проводили статистический анализ полученных данных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Формулы, полученные с помощью дискриминантного анализа с учетом комплексной оценки клиничко-лабораторных факторов, включая фракции ПСА и индекс здоровья, позволяют с высокой вероятностью (77–80%) предсказывать наличие РПЖ с чувствительностью 70–78% и специфичностью 77–83%. Определена индивидуальная значимость процентного значения [-2]проПСА для определения вероятности РПЖ в зависимости от величины индекса здоровья. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наибольшую прогностическую значимость при диагностике РПЖ имеют процентное значение [-2]проПСА и индекс здоровья ПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, биопсия, [-2]проПСА, индекс здоровья предстательной железы

A. S. Al-Shukri, V. D. Yakovlev, A. G. Boriskin, S. Yu. Borovets, M. A. Rybalov

DIAGNOSTIC VALUE OF DEFINITION OF FRACTIONS OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN AND PROSTATE HEALTH INDEX

Department of urology, clinic of the I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

OBJECTIVE. The authors investigated the value of comprehensive assessment of clinical and laboratory factors including prostate specific antigen (PSA) fractions and prostate health index (PHI) in diagnostics of prostate cancer. **MATERIALS AND METHODS.** The study numbered 148 patients who were examined for suspected prostate cancer. Clinicians made the measurement of total PSA and fractions, PHI, multifocal transrectal biopsy of prostate. The statistical data were analyzed. **RESULTS.** The formulas obtained used the discriminant analysis of all clinical and laboratory factors (PSA fractions and PHI). These formulas showed the high possibility (77–80%) to predict the presence of prostate cancer with sensitivity 70–78% and specificity 77–83%. Percentage of [-2]proPSA depended on PHI value and had the significant influence on the possibility of prostate cancer detection.

Key words: prostate cancer, diagnostics, biopsy, [-2]proPSA, prostate health index

Введение. В настоящее время в Российской Федерации отмечается неуклонный рост заболеваемости опухолями внутренних половых органов: с 8,3 на 100 тыс. мужского населения в 1990 г. до 18,6 в 2007 г. Помимо заболеваемости, растет и смертность от опухолей: с 7,7 человек на 100 000 мужского населения в 1999 г. до 9,5 в 2007 г. [1]. В 2012 г. в России было зарегистрировано 29 082 новых больных раком предстательной железы (РПЖ). Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 г. составил 43,8% (1-е место по величине прироста). В структуре заболеваемости

злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2012 г. РПЖ занял 2-е ранговое место (12,1%).

Методы диагностики РПЖ в настоящее время весьма многочисленны и разнообразны [10], однако здесь существуют и ряд проблем, прежде всего их недостаточная информативность [4, 6]. Кроме того, недостаточная чувствительность современных методов визуализации приводит к недооценке стадии РПЖ почти у 50% больных [2], что, в свою очередь, приводит к ошибочному диагнозу РПЖ и нерадикальности проводимого лечения [7]. Вопро-

сы ранней диагностики и лечения локализованных форм РПЖ продолжают оставаться одной из актуальнейших проблем современной онкоурологии. Важны также диагностика, лечение и предупреждение рецидивов опухоли после проведенного лечения или операции [3].

Простатоспецифический антиген (ПСА) является органоспецифическим маркером, но не специфическим маркером РПЖ, поэтому повышение его содержания при различных незлокачественных заболеваниях предстательной железы (ПЖ) несколько снижает диагностическую ценность ПСА-теста [5, 9].

К наиболее многообещающим и изученным онкомаркерам относят [-2]проПСА (незрелая форма ПСА или предшественник). Авторы многих работ пришли к выводу, что [-2]проПСА наиболее точный из существующих онкомаркеров, если речь идет о РПЖ [11, 16].

На его основе был разработан «индекс здоровья предстательной железы» (ИЗПЖ) (PHI — Prostate Health Index), который автоматически рассчитывается в компьютерной программе с учетом содержания общего ПСА, свободного ПСА и [-2]проПСА. Данный тест, разрешенный к использованию в России, Европе, одобренный FDA (Food & Drug Administration, USA), предназначен для уменьшения числа нецелесообразных биопсий ПЖ для пациентов с содержанием ПСА в «серой» зоне [19].

Материал и методы. В основу настоящего исследования положены результаты обследования 148 больных, средний возраст ($63,9 \pm 0,69$) года, которые обратились в нашу клинику с подозрением на наличие РПЖ. Всем больным определяли содержание общего и свободного ПСА, процентное значение свободного ПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, проводили расчет ИЗПЖ, с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования определяли объем ПЖ и плотность ПСА. Всем была выполнена мультифокальная трансректальная биопсия ПЖ, показанием к которой явилось повышение содержания общего ПСА более 4 нг/мл, соотношение общего и свободного ПСА менее 10%. Гистопатоморфологическое исследование биоптатов включало оценку признаков доброкачественной гиперплазии, воспаления, простатической интраэпителиальной неоплазии, фокальной атипии и аденокарциномы. На основании результатов биопсии все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (51 человек) включены пациенты, у которых была выявлена фокальная атипия и(или) аденокарцинома, во 2-ю (97 человек) — пациенты без признаков злокачественного новообразования.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали расчет среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Стати-

стический анализ собранного материала выполняли на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6.0).

Результаты. При проведенном дискриминантном анализе была получена формула (1) расчета вероятности наличия РПЖ с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных факторов, включая фракции ПСА и ИЗПЖ:

$$f = -0,118 \times \text{twoProPSA} + 9,337 \times \text{densPSA} + 0,083 \times \text{ИЗПЖ} - 2,411, \quad (1)$$

где f — значение дискриминантной функции, twoProPSA — [-2]проПСА, densPSA — плотность ПСА (отношение объема ПСА к объему ПЖ), ИЗПЖ = [-2]проПСА/свПСА)* $\sqrt{\text{оПСА}}$. При значении f более 0,3 вероятность РПЖ высокая, чувствительность — 0,7; специфичность — 0,82; предсказательная способность наличия РПЖ — 0,64; предсказательная способность отсутствия РПЖ — 0,86; суммарная точность предсказания — 0,78; канонический коэффициент корреляции — 0,599; λ Уилкса — 0,642. Таким образом, становится возможным с использованием формулы (1) с высокой вероятностью (78 %) предсказывать вероятность РПЖ.

Формула (2) расчета вероятности наличия РПЖ была получена с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных факторов, включая фракции ПСА, но без учета показателя ИЗПЖ.

$$f = 11,956 \times \text{densPSA} + 0,059 \times \text{frPSApr} + 0,744 \times \text{twoProPSApr} - 1,354, \quad (2)$$

где f — значение дискриминантной функции, densPSA — плотность ПСА (отношение объема ПСА к объему ПЖ); frPSApr — процентное значение свободного ПСА; twoProPSApr — процентное значение [-2]проПСА. При значении f более 0,1125 вероятность РПЖ высокая, чувствительность — 0,78; специфичность — 0,77; предсказательная способность наличия РПЖ — 0,61; предсказательная способность отсутствия РПЖ — 0,88; суммарная точность предсказания — 0,77; канонический коэффициент корреляции — 0,573; λ Уилкса — 0,672. Таким образом, с использованием формулы (2) становится возможным с высокой вероятностью (77 %) предсказывать возможность РПЖ.

Формула (3) расчета вероятности наличия РПЖ была получена с учетом только процентного значения свободного ПСА и процентного значения [-2]проПСА:

Дискриминантная функция:

$$f = -0,67 \times \text{frPSApr} + 0,966 \times \text{twoProPSApr} - 0,815, \quad (3)$$

где f — значение дискриминантной функции, frPSApr — процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr — процентное

значение $[-2]$ проПСА. При значении f более 0,22 вероятность РПЖ высокая, чувствительность — 0,77; специфичность — 0,83; предсказательная способность наличия РПЖ — 0,70; предсказательная способность отсутствия РПЖ — 0,87; суммарная точность предсказания — 0,80; канонический коэффициент корреляции — 0,56; λ Уилкса — 0,686. Таким образом, с использованием формулы (3) становится возможным с еще большей вероятностью (80 %) предсказывать вероятность РПЖ.

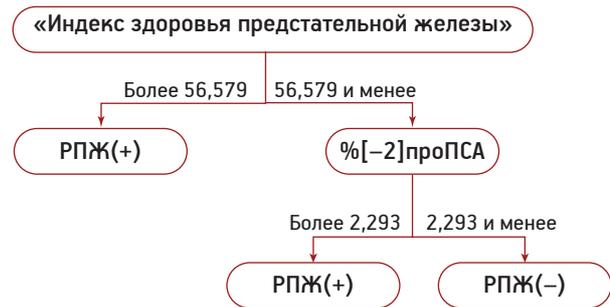
С использованием метода статистического исследования — построения «дерева решений» (1) была определена индивидуальная значимость фактора процентное значение $[-2]$ проПСА в отношении возможности определения вероятности РПЖ в зависимости от величины ИЗПЖ. «Дерево решений» представлено на *схеме*.

Как видно из схемы, при значении ИЗПЖ более 56,6 РПЖ был диагностирован у 15 из 16 (94 %) больных, при значении ИЗПЖ менее или равном 56,6 частота РПЖ зависела от содержания $[-2]$ проПСА, при этом при значении $[-2]$ проПСА более 2,29 РПЖ выявлен у 25 из 42 (59,5 %) больных, а если 2,29 и менее — лишь у 11 из 90 (12 %).

Обсуждение. Результаты данного исследования подтверждают значимость ИЗПЖ и фракций ПСА при прогнозировании и диагностике РПЖ. Формулы, полученные с помощью дискриминантного анализа с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных факторов, включая фракции ПСА и ИЗПЖ, позволяют с высокой вероятностью (77–80 %) предсказывать наличие РПЖ с чувствительностью 70–78 % и специфичностью 77–83 %. Также была определена индивидуальная значимость фактора процентное значение $[-2]$ проПСА в отношении возможности определения вероятности РПЖ в зависимости от величины ИЗПЖ.

Использование ИЗПЖ повышает специфичность и уменьшает число необоснованных биопсий. Это является следствием более высокой специфичности ИЗПЖ по сравнению с оПСА и $\%sv$ ПСА при одинаковом пороге чувствительности и меньшего количества ложноположительных результатов соответственно. При пороге чувствительности 95 % специфичность для $\%sv$ ПСА составила 8 %, тогда как для ИЗПЖ — 16 % [13].

Еще в 2003 г. W. Catalona и соавт. [12] показали, что специфичность $[-2]$ проПСА выше, чем специфичность свободного и связанного ПСА при значении содержания общего ПСА от 2 до 10 нг/мл. Использование данного теста улучша-



Прогнозирование РПЖ на основании величины «индекса здоровья предстательной железы».

РПЖ(+) — рак ПЖ имеет место, *РПЖ(-)* — рак ПЖ отсутствует

ет выявляемость РПЖ у больных с общим ПСА от 4 до 10 нг/мл и при соотношении свободного к общему ПСА более 25 % [18].

В. Le и соавт. [19] первыми проанализировали прогнозирующую способность $[-2]$ проПСА и ИЗПЖ в проспективном скрининге РПЖ. У мужчин с РПЖ был значительно повышен средний показатель $[-2]$ проПСА ($p < 0,001$). Анализ ROC показал, что ИЗПЖ имеет самую высокую прогнозирующую способность с AUC 0,77, далее идут $[-2]$ проПСА (AUC 0,76) и $\%sv$ ПСА (AUC 0,68). Уровень оПСА показал недостаток чувствительности и специфичности в диапазоне 2–10 нг/мл (AUC 0,5).

Было показано, что в диапазоне ИЗПЖ 0–21 вероятность наличия РПЖ составляет 8,4 %, что позволяет отнести пациента к низкой группе риска; в диапазоне 21–40 — вероятность наличия РПЖ составляет 21 %, что соответствует средней группе риска и, наконец, при ИЗПЖ выше 40 — вероятность наличия РПЖ составляет 44 %, что соответствует высокой группе риска [8].

По результатам нашего исследования при значении ИЗПЖ более 56,6 РПЖ был диагностирован у 15 (94 %) из 16 больных, при значении ИЗПЖ 56,6 и менее, частота РПЖ зависела от уровня $[-2]$ проПСА, при значении $[-2]$ проПСА более 2,29 РПЖ выявляли у 25 (59,5 %) из 42 больных, а при 2,29 и менее — лишь у 11 (12 %) из 90.

В 2011 г. G. Guazzoni и соавт. [15] провели проспективное обследование 268 мужчин, которым была запланирована биопсия ПЖ в связи с умеренно повышенным значением ПСА (2–10 нг/мл) и отсутствием патологических изменений при ректальной пальпации. В соответствии с предыдущими исследованиями, индексы $[-2]$ проПСА и ИЗПЖ были самыми значительными показателями положительного результата биопсии ПЖ. Многофакторный анализ точности показал, что и ИЗПЖ, и $[-2]$ проПСА повысили точность уста-

новленных показателей при определении наличия РПЖ при биопсии на 11 и 10 % соответственно.

В исследовании S.Isharwal и соавт. [18] описано, что по изменению содержания [-2]проПСА и ИЗПЖ можно предсказать неблагоприятную динамику по биопсии при ежегодном анализе её результатов среди мужчин, участвующих в программе активного наблюдения. Согласно этому исследованию, вероятность неблагоприятной динамики по биопсии выше у больных с показателем %[-2]проПСА больше 0,7 или с индексом ИЗПЖ больше 34,2.

Результаты нашего исследования также подтверждают целесообразность проведения мультифокальной биопсии ПЖ при высоких значениях ИЗПЖ (более 56,6).

Данные по экономической эффективности демонстрируют положительное влияние на бюджет при внедрении рассмотренных анализов в процедуру диагностики и лечения РПЖ. Однако для подтверждения этих данных необходимо провести дополнительные исследования, особенно для определения наиболее адекватной точки разделения для %[-2]проПСА и индекса ИЗПЖ [14].

Выводы. 1. Комплексная оценка клинико-лабораторных факторов, включая фракции ПСА и ИЗПЖ, позволяет с высокой вероятностью (77–80 %) предсказывать наличие РПЖ с чувствительностью 70–78 % и специфичностью 77–83 %.

2. Наибольшую прогностическую значимость при диагностике РПЖ имеют процентное значение [-2]проПСА и ИЗПЖ.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

- Абрамова О.А., Абрамов В.А., Бондаренко Т.Г. Результаты лабораторного скрининга на простатспецифический антиген методом иммуноферментного анализа в г. Амурске // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014. № 4. С. 73–75 [Abramova O.A., Abramov V.A., Bondarenko T.G. Rezul'taty laboratornogo skrininga na prostatspecificheskii antigen metodom immunofermentnogo analiza v g. Amurske // *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka*. 2014. № 4. P. 73–75].
- Велиев Е.И., Петров С.Б. Диагностика и результаты хирургического лечения локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы // *Вопросы онкологии*. 2002. № 4–5. С. 551–555 [Veliev E.I., Petrov S.B. Diagnostika i rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya lokalizovannykh i mestnorasprostranennykh form raka predstatel'noi zhelezy // *Voprosy onkologii*. 2002. № 4–5. P. 551–555].
- Воробьев А.В. Обзор важнейших событий в онкоурологии // *Практ. онкол.* 2005. № 1. С. 55–64 [Vorob'ev A.V. Obzor vazhneishikh sobytii v onkourologii // *Prakticheskaya onkologiya*. 2005. № 1. P. 55–64].
- Журавлев О.В. Возможности и проблемы ранней диагностики локализованного рака предстательной железы (обзор литературы) // *Уральск. мед. журн.* 2013. № 9. С. 56–60 [Zhuravlev O.V. Vozmozhnosti i problemy rannei diagnostiki lokalizovannogo raka predstatel'noi zhelezy (obzor literatury) // *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2013. № 9. P. 56–60].
- Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: Медпресс, 1999. 144 с. [Loran O.B., Pushkar' D.Yu., Frank G.A. Prostat-spetsificheskii antigen i morfologicheskaya kharakteristika raka predstatel'noi zhelezy: Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Medpress, 1999. 144 p.].
- Назаренко Г.И. Хитрова А.Н., Арсенин С.Л. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2003. № 2. С. 12–21 [Nazarenko G.I. Khitrova A.N., Arsenin S.L. Dopplerograficheskaya semiotika zabolevanii predstatel'noi zhelezy: differentsial'naya diagnostika i vozmozhnosti prognozirovaniya biologicheskoi aktivnosti opukholei // *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2003. № 2. P. 12–21].
- Петров С.Б., Харченко В.И. Диагностика локализованного рака предстательной железы // *Урология*. 2005. № 1. С. 19–22 [Petrov S.B., Kharchenko V.I. Diagnostika lokalizovannogo raka predstatel'noi zhelezy // *Urologiya*. 2005. № 1. P. 19–22].
- Ружанская А.В. Евгина С.А., Скибо И.И. Практическое использование маркера -2проПСА и индекса здоровья простаты PHI в диагностике рака предстательной железы // *Клин. лаб. диагностика*. 2014. № 1. С. 4–8 [Ruzhanskaya A.V. Evgina S.A., Skibo I.I. Prakticheskoe ispol'zovanie markera -2proPSA i indeksa zdorov'ya prostaty PHI v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014. № 1. P. 4–8].
- Сивков А.В., Гурбанов Ш.Ш., Кешишев Н.Г. и др. Внепростатические источники простатического специфического антигена // *Экспер. и клин. урол.* 2013. № 3. С. 35–39 [Sivkov A.V., Gurbanov Sh.Sh., Keshishev N.G. i dr. Vneprostatische istochniki prostatischeeskogo specificheskogo antigena // *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2013. № 3. P. 35–39].
- Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Диагностика рака предстательной железы // *Сибирск. онкол. журн.* 2009. № 2. С. 49–54 [Tevryukova N.S., Bogatyrev V.N., Ochirgoryaev A.B. Diagnostika raka predstatel'noi zhelezy // *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2009. № 2. P. 49–54].
- Abrate A., Lughezzani G., Gadda G.M. et al. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature // *Korean J. Urol.* 2014. Vol. 55, № 7. P. 436–445.
- Catalona W.J., Bartsch G., Rittenhouse H.G. et al. Serum prostatic specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostatic specific antigen in men with prostatic specific antigen 2 to 4 ng/ml // *J. Urol.* 2003. Vol. 170, № 6. Pt. 1. P. 2181–2185.
- Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A multicenter study of [-2]pro-prostatic specific antigen combined with prostatic specific antigen and free prostatic specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostatic specific antigen range // *J. Urol.* 2011. Vol. 185, № 5. P. 1650–1655.
- Filella X., Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51, № 4. P. 729–739.
- Guazzoni G., Nava L., Lazzeri M. et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60, № 2. P. 214–222.

16. Heidegger I., Klocker H., Steiner E. et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014. Vol. 17, № 1. P. 70–74.
17. Isharwal S., Makarov D. V., Sokoll L. J. et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program // *Urology.* 2011. Vol. 77, № 3. P. 763 e1–6.
18. 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. Vol. 183, № 4. P. 1355–1359.
19. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent // *Eur Urol.* 2016 Aug 25. pii: S0302–2838(16)30470–5.

Поступила в редакцию 10.01.2017 г.

Сведения об авторах:

Аль-Шукри Аделя Сальманович (e-mail: ad330@mail.ru), проф., д-р мед. наук, зав. каф.; *Яковлев Владислав Дмитриевич* (e-mail: bestv@bk.ru), аспирант той же каф.; *Борискин Антон Геннадьевич* (e-mail: flounder@yandex.ru), ассистент той же каф.; *Боровец Сергей Юрьевич* (e-mail: sborovets@mail.ru), д-р мед. наук, проф. той же каф.; *Рыбалов Максим Александрович* (e-mail: maxrybalov@mail.ru), канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; кафедра урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8