

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.65-006.6-007-097

М.Э.Топузов¹, А.Е.Прялухин¹, А.В.Живов², А.Ю.Плеханов²

ПЛОТНОСТЬ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ТРАНЗИТОРНОЙ ЗОНЫ КАК РАННИЙ ПРЕДИКТОР РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Кафедра урологии (зав. — проф. Б.К.Комяков) ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова» Росздрава, ² клиника «Андрос», Санкт-Петербург

Ключевые слова: рак предстательной железы, ранняя диагностика, простатоспецифический антиген, транзитная зона предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Введение. Простатоспецифический антиген (ПСА) зарекомендовал себя как важнейший маркер в сыворотке крови для диагностики рака предстательной железы (ПЖ). Однако показатели чувствительности и специфичности ПСА недостаточно для того, чтобы ПСА можно было считать безупречным скрининговым тестом для рака предстательной железы (РПЖ), так как повышение ПСА (за норму мы принимаем 4 нг/мл) может быть обнаружено как при простатите, так и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [2, 3]. Объем ПЖ и возраст (который, в свою очередь, коррелирует с объемом) способствуют повышению ПСА при отсутствии аденокарциномы ПЖ. Таким образом, подход к повышению специфичности сывороточного ПСА состоял в том, что была учтена роль ПСА, выделяемого ДГПЖ, в определении плотности ПСА (ППСА), которая представляет собой отношение ПСА сыворотки к объему ПЖ. ППСА в основном изучалась для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ у мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, когда существует наибольшая трудность в различении этих двух патологических состояний. В литературе ведется оживленная дискуссия по поводу важности определения ППСА в диагностике РПЖ.

Однако противоречивые результаты исследований ограничивают область применения ППСА. На точность определения ППСА влияют возраст пациента и погрешность определения объема ПЖ при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ). По данным А.Кимура и соавт. [9], ошибка метода при вычислении по формуле объема эллипса составляет 20%. В то же время объем транзитной зоны (ТЗ), определенный с помощью ТРУЗИ, был всего на 7% меньше реального объема, определенного с помощью магнитно-резонансной томографии у пациентов с ПСА от 4,1 до 10,0 нг/мл [7].

Основной выход ПСА из ПЖ в сыворотку крови происходит из ТЗ, откуда и развивается ДГПЖ [10]. J.Kalish и соавт. [8] выдвинули предположение, что ПСА сыворотки определяется объемом ТЗ, и ввели термин ППСА ТЗ. Результаты их исследования показали, что ППСА ТЗ — более точный показатель РПЖ, чем общая ППСА при значении ПСА от 4 до 10 нг/мл.

Материал и методы. В нашем исследовании принимали участие 98 больных с ПСА сыворотки крови от 0 до 10 нг/мл и гистологически подтвержденным диагнозом. Из общего числа 74 мужчины имели симптомы нижних мочевых путей. У 14 пациентов с уровнем ПСА ниже 4 нг/мл и патологией, выявленной при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) или ТРУЗИ, диагноз был подтвержден систематической мультифокальной биопсией ПЖ. Критерием исключения из исследования являлись: задержка мочи, инфекция мочевых путей, наличие постоянного уретрального катетера. ПСА сыворотки определялся тестом на реактиве San Ag (Швеция) до ПРИ, ТРУЗИ и других манипуляций, связанных с ПЖ.

ТРУЗИ ПЖ проводилось при помощи аппарата с частотой датчика 7 МГц. ПЖ изучали во фронтальной и сагиттальной плоскости. Объем ПЖ определяли по формуле объема эллипсоида (ширина×длина×высота×0,52). Объем ТЗ измеряли по описанной выше формуле объема эллипсоида, при этом определяли три ее максимальных размера [5].

Статистическое сравнение двух подгрупп — пациентов с РПЖ и его отсутствием проводилось с использованием критерия Стьюдента. Корреляцию рассчитывали при помощи коэффициента корреляции Пирсона и дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение. Значительные различия между группами с ДГПЖ и РПЖ заключаются в большом среднем объеме ПЖ и ТЗ ($p=0,07$ и $p<0,05$ соответственно) и в меньшем среднем значении ПСА ($p=0,33$) у пациентов с ДГПЖ. Корреляция между объемом ПЖ и объемом ТЗ у пациентов с ДГПЖ ($r=0,9$) была более сильно выражена по сравнению с теми же показателями у пациентов с РПЖ ($r=0,8$). Объем ТЗ в среднем составлял 53% от объема ПЖ у мужчин с ДГПЖ, тогда как у мужчин с РПЖ — только 37% ($p<0,05$).

У 19 пациентов, которые подверглись открытой чреспузырной аденомэктомии по поводу ДГПЖ, оценили объем ТЗ, полученный при

ТРУЗИ, и объем аденоматозных узлов, полученный при патологоанатомическом исследовании. Средний объем удаленных препаратов составил 33 см^3 , в то время как рассчитанный по ТРУЗИ объем — 31 см^3 (различие статистически недостоверно).

ППСА была статистически достоверно меньше у пациентов с ДГПЖ, чем с РПЖ [$0,09$ против $0,14 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ соответственно, $p < 0,05$].

Если предположить, что диагностическое значение ППСА составляет $0,10 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ и не принимать во внимание уровень ПСА, то чувствительность ППСА составит 90%, а специфичность — только 58%. Если использовать в качестве диагностического значения ППСА $0,15 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ у пациентов с ПСА от 4 до 10 нг/мл , то будет пропущено 25% случаев рака и выполнено 40% ненужных биопсий. У 7 пациентов с уровнем ПСА ниже 4 нг/мл был обнаружен рак. Средняя ППСА у них составила $0,06 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$, в этой группе не было пациентов с ППСА больше $0,15 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$.

Средняя ППСА ТЗ составила ($0,20 \pm 0,14$) и ($1,04 \pm 0,70$) $\text{нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ у пациентов с ДГПЖ и РПЖ соответственно ($p < 0,05$). Комбинация характеристических кривых с этими значениями позволяет нам определить диагностическое значение ППСА ТЗ как $0,35 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$. При данном пороговом значении чувствительность и специфичность ПСА ТЗ для выявления рака были 90% и 94% соответственно. Если за диагностическое значение ППСА будет принято $0,15 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$, то рак будет пропущен у 34% пациентов по сравнению с 11% при диагностическом значении ПСА ТЗ $0,35 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ ($p < 0,05$). ППСА ТЗ позволяет выявить рак у 50% больных с уровнем ПСА ниже 4 нг/мл , в то время как ППСА [в среднем $0,06 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$] была неэффективна во всех случаях при диагностическом значении $0,15 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$.

У пациентов с ППСА от $0,10$ до $0,20 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ и подтвержденным РПЖ в большинстве случаев значения ППСА ТЗ были очень подозрительными [в среднем $0,80 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$]. Напротив, у пациентов с ДГПЖ и пороговой ППСА почти всегда значения ППСА ТЗ поднимались до нормального уровня [в среднем $0,20 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$]. В группе с этими значениями ППСА [от $0,10$ до $0,20 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$] только у одного пациента с ДГПЖ ППСА ТЗ превышала $0,35 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ и у 2 пациентов с подтвержденным РПЖ значение этого параметра было ниже $0,35 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$. У пациентов с нормальным ПРИ и РПЖ средние ПСА, ППСА и ППСА ТЗ были ($7,0 \pm 0,4$) нг/мл , ($0,23 \pm 0,02$) $\text{нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ и ($1,10 \pm 0,14$) $\text{нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ соответственно.

У пациентов с раком, нормальным ПРИ и ППСА от $0,10$ до $0,20 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ в среднем ППСА составляла ($0,13 \pm 0,01$) $\text{нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$, в то время как значение ППСА ТЗ было заметно повышенным [в среднем ($0,69 \pm 0,10$) $\text{нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$].

Логистический регрессивный анализ в прогнозировании связи между РПЖ и ПРИ, показателями ПСА, ППСА и ППСА ТЗ подтвердил, что ППСА ТЗ — наиболее значительный и показательный прогностический фактор ($p < 0,05$).

Принимая во внимание противоречивые результаты исследований ППСА [1, 4, 6, 11], нельзя с уверенностью сказать, стоит ли подвергать биопсии пациентов с ПСА от 4 до 10 нг/мл . Идея соотношения ПСА сыворотки с объемом ТЗ заслуживает внимания. У пациентов с ПСА от 4,1 до $10,0 \text{ нг/мл}$ ППСА ТЗ зарекомендовала себя как более точный параметр в предсказании положительного результата биопсии, чем ППСА. Наше исследование обосновывает значимость ППСА ТЗ в диагностике РПЖ у пациентов с уровнем ПСА сыворотки, вплоть до 10 нг/мл , и указывает на то, что высокая чувствительность и специфичность ППСА ТЗ делают ее потенциально интересным показателем.

При определении диагностического значения ППСА ТЗ почти не было наложения в значениях ППСА ТЗ у больных с РПЖ и ДГПЖ. Значение параметра за вычетом или в сумме со стандартным отклонением позволили нам принять за диагностическое значение ППСА значение $0,35 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ в дифференциальной диагностике между РПЖ и ДГПЖ. Это диагностическое значение отлично от того, которое установили J.Kalish и соавт. [8] в своем отправном исследовании, но их нижний предел ППСА ТЗ у больных с РПЖ был $0,45 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$, что близко к нашему значению. Средняя ППСА у их пациентов с отрицательным результатом биопсии была повышена — $0,21 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ и не отличалась статистически достоверно от тех, у кого результат биопсии был положительным — $0,26 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$. Эти данные могут служить косвенным свидетельством того, что у некоторых пациентов с отрицательным результатом биопсии рак мог быть пропущен в результате ограниченных показаний к биопсии, использованных этими исследователями: биопсии подвергались только пациенты с патологическим ТРУЗИ.

Мы заключили, что ППСА значительно отличается у мужчин с ДГПЖ и у мужчин с РПЖ, при уровне ПСА до 10 нг/мл в обеих группах. Однако при диагностическом значении ППСА $0,15 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ 34% опухолей могут быть пропущены. Если рассматривать пациентов с ПСА от 4,1 до $10,0 \text{ нг/мл}$, чувствительность ППСА ТЗ достигает 94% при приблизительно 90% специфичности. В этой подгруппе диагностическое значение ППСА ТЗ $0,30 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ будет обладать чувствительностью 99% при специфичности 76%. Такие чувствительность и специфичность можно назвать высокими, учитывая, что применялся только один тест. Использование статистического диагностического значения ППСА ТЗ $0,35 \text{ нг/(мл}\cdot\text{см}^3)$ приводит к потере 10% случаев рака, и этот

процент по-прежнему высок с клинической точки зрения. Возникает закономерный вопрос, не лучше ли выбрать диагностическое значение ППСА ТЗ 0,30 нг/(мл·см³), обеспечивающее почти стопроцентную чувствительность, но при этом будет выполняться 25% ненужных биопсий. Другой важный аспект, наводящий на мысль, что ППСА ТЗ в нашем исследовании более информативна, чем ППСА, это то, что значение ППСА ТЗ [когда ППСА — от 0,10 до 0,20 нг/(мл·см³)] подчеркивает тенденцию к явному подозрению на рак тогда, когда он имеется, и стремится к норме, когда рака нет.

Ультрасонография показала значительную разницу в пропорциях объема ТЗ и объема ПЖ у мужчин с ДГПЖ и без нее, что, по сути, означает значительную разницу между ППСА и ППСА ТЗ. Мы также обнаружили значительную разницу в доле объема всей ПЖ по отношению к ТЗ у пациентов с РПЖ и без него вне зависимости от возраста. Однако наша группа с доброкачественным процессом, подтвержденным гистологией, действительно, имела симптоматическую ДГПЖ, и таким образом, объем ТЗ был закономерно повышен, а ППСА ТЗ снижена. Эти результаты могут быть другими при чистом скрининге популяции.

Другая причина того, что ППСА ТЗ может быть более надежным предвестником РПЖ, чем ППСА, может быть связана с ошибкой измерений при ТРУЗИ. По имеющимся данным, рассчитанный объем ТЗ был в среднем на 10% меньше, чем выделенная аденома, но эта разница не была статистически достоверной.

Точность измерения объема ТЗ при ТРУЗИ зависит от врача, что может повлиять на воспроизводимость ППСА ТЗ. У пациентов с маленькой или большой ПЖ или с диффузной кальцификацией ТЗ измерения объема могут быть более сложными в оценке, потому что граница ТЗ может быть менее четкой. Измерение ТЗ, по нашему мнению, должно быть обязательным при ТРУЗИ ПЖ, так как значимость ППСА ТЗ значительно выше по сравнению с ППСА и значением общего ПСА.

Выводы. 1. ППСА ТЗ является потенциально достоверным показателем для диагностики РПЖ у мужчин с низким и средним уровнем ПСА (от 0 до 10 нг/мл). При пороговом значении ППСА ТЗ 0,35 нг/(мл·см³) специфичность и чувствительность составляют 90 и 94% соответственно, что превосходит данные показатели для ППСА.

2. При значении ППСА ТЗ более чем 0,35 нг/(мл·см³) высока вероятность, что уровень значения ПСА зависит не только от объема ТЗ, но и от наличия РПЖ, что требует проведения систематической мультифокальной биопсии предстательной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каразанашили Г.Г. Значение плотности простатспецифического антигена (ПСА), плотности ПСА транзитной зоны и соотношения свободного и связанного ПСА в скрининге рака предстательной железы среди пациентов с умеренно повышенным уровнем ПСА в крови // Мед. новости Грузии.— 1999.—№ 11.—С. 36–40.
2. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П.Матвеева.—М.: Вердана, 2003.—717 с.
3. Пушкарь Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы.—М.: МЕДпресс-информ, 2003.—159 с.
4. Cookson M., Floyd M., Ball T.J. et al. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels // J. Urol.—1995.—Vol. 154, № 3.—P. 1070–1073.
5. Greene D., Egawa S., Hellerstein D., Scardino P. Sonographic measurements of the transition zone of the prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia // Urology.—1990.—Vol. 36, № 4.—P. 293–299.
6. Gregorio E.P., Grando J.P., Saqueti E.E. et al. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/ml // Int. Braz. J. Urol.—2007.—Vol. 33, № 2.—P. 151–160.
7. Hoshii T., Nishiyama T., Toyabe S. et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-based prostate-specific antigen density of the prostate in the diagnosis of prostate cancer // Int. J. Urol.—2007.—Vol. 14, № 4.—P. 305–310.
8. Kalish J., Cooner W., Graham S.J. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate // Urology.—1994.—Vol. 43, № 5.—P. 601–606.
9. Kimura A., Kurooka Y., Hirasawa K. et al. Accuracy of prostatic volume calculation in transrectal ultrasonography // Int. J. Urol.—1995.—Vol. 2, № 4.—P. 252–256.
10. Lepor H., Wang B., Shapiro E. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels // Urology.—1994.—Vol. 44, № 2.—P. 199–205.
11. Rommel F., Agusta V., Breslin J. et al. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice // J. Urol.—1994.—Vol. 151, № 1.—P. 88–93.

Поступила в редакцию 22.05.2008 г.

M.E.Topuzov, A.E.Pryalukhin, A.V.Zhivov,
A.Yu.Plekhanov

THE DENSITY OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN OF THE TRANSITION ZONE AS AN EARLY PREDICTOR OF PROSTATE CANCER

The investigation included 98 patients with the level of prostate specific antigen (PSA) of blood serum from 0 to 10 ng/ml and with the diagnosis confirmed by the systemic 12-points prostate biopsy. The data obtained clearly show that the PSA density of the transition zone is a potentially true predictor for the early prostate cancer diagnosis in patients with low and middle PSA level (from 0 to 10 ng/ml). When the threshold level of the PSE density in the transition zone is 0.35 ng/ml/cc, its sensitivity and specificity are higher than these indices for the PSA density.