

Возможности применения новых диагностических индексов при выявлении рака предстательной железы

А.Ю. Плеханов¹, А.В. Живов¹, Е.И. Велиев², С.В. Галанин¹, А.И. Урбанский³

¹Клиника «Андрос», Санкт-Петербург; ²РМАПО, Москва; ³Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава, Санкт-Петербург

POSSIBILITIES OF USING NOVEL DIAGNOSTIC INDICES TO DETECT PROSTATE CANCER

A.Yu. Plekhanov¹, A.V. Zhivov¹, Ye.I. Veliyev², S.V. Galanin¹, A.I. Urbansky³

¹«Andros» Clinic, Saint Petersburg; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

³Central Research X-Ray Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Introduction and Objectives. The low specificity of PSA for the early diagnosis of prostate cancer was a reason for elaboration of new diagnostic methods. The aim of the study was to create novel diagnostic indices of random mathematic combinations of numeric clinical patient parameters and to estimate these values as a diagnostic tool for the detection of prostate cancer.

Material and Methods. A total of 326 male patients aged 47–83 years (mean age was 65.56.5 years) who had undergone TRUS-guided 12-core systematic transrectal prostate biopsy were included in the study. The detection rate of prostate cancer was 43,6%. To compare the accuracy of the diagnostic indices, receiver-operator characteristic (ROC) curves were plotted for any of the indices and the areas under ROC curves were calculated. Age, prostate volume, transition zone volume, peripheral and central zone volume, concentration of PSA, and biopsy result were recorded in the patients.

Results. A total of 37 indices were generated. The maximal accuracy equal to 0,664 was in «PSA Density in Transition Zone (PSAD-TZ)×Age». «PSAD×Age» and «PSAD-TZ» with an accuracy equal to 0,656 and 0,655 were on 2nd and 3rd rank positions, respectively. PSA with an accuracy of 0,583 was on 31st rank position only. With 90% specificity, the sensitivity of «PSAD×Age», «PSAD-TZ×Age», and «PSA» were 24, 22, and 19%, respectively. With 80% specificity, the sensitivity of «PSAD-TZ×Age», «PSAD×Age», and «PSA» were 47, 40, and 30%, respectively. With 90% sensitivity, there were no differences in the reduction in unnecessary biopsies. At the same time, with 80% sensitivity, «PSAD-TZ×Age» showed a 17% reduction in unnecessary biopsies as compared with «PSA» ($p = 0,001$).

Conclusions. The indices «PSAD-TZ×Age» and «PSAD×Age» may be used in counseling patients with suspected prostate cancer. Further multicenter studies may be required to evaluate the effectiveness of the novel indices widely used in clinical practice.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ), являясь одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей среди мужчин в возрасте старше 50 лет, представляет собой большую социальную и медицинскую проблему [1, 2]. РПЖ при выявлении на стадии локализованного заболевания может быть радикально излечен, в то время как радикального лечения метастатической стадии этого заболевания на сегодняшний день не существует. Таким образом, основные усилия в диагностике РПЖ направлены на выявление заболевания на ранних, локализованных стадиях [3, 4].

Простатический специфический антиген (ПСА) широко применяется в клинической практике в качестве высокочувствительного маркера РПЖ. По причине органной специфичности повышение ПСА может наблюдаться как при РПЖ, так и в случаях ряда доброкачественных заболеваний предстательной железы, в первую очередь доброкачественной гиперплазии. При концентрации ПСА 4 нг/мл и выше вероятность выявления

РПЖ при выполнении биопсии составляет всего 25–30% [3–7]. Невысокая специфичность ПСА послужила причиной разработки новых подходов к диагностике РПЖ. Так, для повышения специфичности диагностики РПЖ ранее были предложены диагностические индексы на основе ПСА: плотность ПСА (ППСА), ППСА в транзитной зоне (ТЗ) предстательной железы, скорость ПСА, отношение свободного ПСА к общему ПСА, отношение связанного ПСА к общему ПСА, нормальные значения ПСА для разных возрастных групп. Применение указанных диагностических индексов позволило повысить частоту выявления РПЖ и отказаться от выполнения ненужных биопсий пациентам с доброкачественными ее заболеваниями [8–10].

Целями настоящего исследования являлись создание новых диагностических индексов, полученных посредством произвольных арифметических комбинаций числовых клинко-диагностических показателей пациентов, и оценка их диагностических свойств по выявлению РПЖ.

Материалы и методы

В период с апреля 2000 г. по октябрь 2003 г. в клинике «Андрос» 907 пациентам мужского пола с подозрением на РПЖ была выполнена трансректальная системная тканевая биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Из общего числа этих больных согласно нижеследующим критериям включения/исключения были отобраны 326 пациентов, ретроспективный анализ обследования которых был положен в основу настоящей работы.

Критерий включения:

— выполнение системной трансректальной 12-позиционной биопсии предстательной железы с забором образцов ткани по методике, описанной ниже;

— выполнение биопсии простаты урологами П.А.Ю. и Г.С.В.;

— выполнение гистологического исследования биопсийного материала патоморфологом У.А.И.

Критерий исключения: отсутствие в первичной документации доступной информации хотя бы об одном из следующих показателей пациентов: возраст, концентрация ПСА в сыворотке крови, объем предстательной железы и объем транзитной зоны.

Биопсии предстательной железы выполняли трансректально под контролем ТРУЗИ в положении пациента лежа на кушетке на левом боку с приведенными к животу коленями с использованием аппарата ультразвуковой диагностики «MEDISON Sonoace 3200», ректального ультразвукового датчика «MEDISON EC4-9/10R» с частотой сканирования 10 МГц, снабженного съемной направляющей для биопсийной иглы, и системы для выполнения тканевой биопсии «MAGNUM Bard» с биопсийной иглой MN1820.

Всем пациентам, у которых результаты обследования были проанализированы в рамках настоящего исследования, была выполнена системная 12-позиционная биопсия, в ходе которой забор шести (с 1-го по 6-й) образцов ткани производился из основания, середины и верхушки предстательной железы в среднедолевых парасагитальных плоскостях с обеих сторон, забор последующих шести (с 7-го по 12-й) — из основания, середины и верхушки во фронтальных плоскостях из крайне латеральных отделов периферической зоны предстательной железы с обеих сторон. Помимо получения 12 образцов ткани, согласно вышеописанной схеме, допускался забор неограниченного количества дополнительных образцов ткани из предстательной железы и семенных пузырьков.

Сразу после получения биопсийные образцы ткани обрабатывали по авторской методике [11], помещали для фиксации в 10% раствор формалина

и в дальнейшем подвергали стандартной процедуре гистологического исследования в единой в рамках настоящего исследования лаборатории (в отделении патоморфологии с прозектурой ЦНИРРИ). Постановка гистологического диагноза в рамках настоящего исследования осуществлялась одним патоморфологом — У.А.И.

Объем предстательной железы и ТЗ вычисляли автоматически программным обеспечением аппарата ультразвуковой диагностики «MEDISON Sonoace 3200» по эллиптической формуле: «длина × ширина × высота × $\pi/6$ ($\pi/6 \approx 0,523$). Объем периферической и центральной зон (ПЦЗ) определяли путем вычитания объема ТЗ из объема предстательной железы [12, 13].

В качестве первичной документации были использованы амбулаторные карты пациентов, протоколы выполнения биопсии, заключения гистологического исследования биопсийного материала и журнал регистрации выполнения биопсий. Информацию о возрасте пациентов, объеме предстательной железы, объеме ТЗ, концентрации ПСА в сыворотке крови, полученную из первичной документации, системно вводили в базу данных, сформированную на платформе компьютерной программы JMP версия 5.0.1 (SAS Institute Inc.).

Для описания количественных признаков вычисляли диапазон значений, среднее $\pm$ стандартное отклонение (СО), медиану и квартили. Для описания качественных показателей количественных признаков вычисляли доли и составляли четырехпольные таблицы. Для сравнения двух совокупностей количественных признаков применяли критерий суммы рангов Вилкоксона, для сравнения двух совокупностей качественных признаков — критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Сравнение точности диагностических тестов производилось через построение характеристической кривой и определение площади под ней.

При статистических сравнениях уровень значимости альфа был принят равным 0,05.

Статистические вычисления и обработку данных выполняли с использованием компьютерных программ JMP версия 5.0.1 (SAS Institute Inc.) и «Биостатистика» версия 4.03 (McGraw Hill).

Результаты

Характеристики распределения клинико-лабораторных показателей пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Возраст пациентов составлял 47—83 года (медиана 65 лет), объем предстательной железы — 17,5—240 см³ (медиана 64,8 см³), объем ТЗ — 1,5—134 см³ (медиана 22,8 см³), объем ПЦЗ — 13—111 см³ (медиана 42 см³), концентрация ПСА — 0,3—212 нг/мл (медиана 11,8 нг/мл).

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов

Показатель	Диапазон	Медиана (квартили)	Среднее $\pm$ СО
Возраст, годы	47—83	65 (62; 70)	65,3 $\pm$ 6,6
Объем предстательной железы, см ³	17,5—240	64,8 (47; 90,9)	73,8 $\pm$ 36,8
Объем ТЗ, см ³	1,5—134	22,8 (11; 41,9)	29,5 $\pm$ 24,4
Объем ПЦЗ, см ³	13—111	42 (32,5; 51,5)	44,3 $\pm$ 17,3
ПСА, нг/мл	0,3—212	11,8 (7,9; 19)	17,8 $\pm$ 18,5

У 143 (43,6%) из 326 пациентов по результатам выполненной биопсии был выявлен РПЖ, у 185 (56,4%) пациентов РПЖ выявлено не было.

Характеристики клинико-лабораторных показателей пациентов с разным гистологическим диагнозом по результатам биопсии предстательной железы представлены в табл. 2. У пациентов с РПЖ возраст (критерий Вилкоксона; $S=26291$; $z=3,25$; $p=0,001$) и концентрация ПСА (критерий Вилкоксона; $S=25539,5$; $z=2,56$; $p=0,01$) были достоверно больше, а объем предстательной железы (критерий Вилкоксона; $S=20644$; $z=-3,38$; $p=0,001$), объем ТЗ (критерий Вилкоксона; $S=20594$; $z=-3,44$; $p=0,0006$) и объем ПЦЗ (критерий Вилкоксона; $S=21236$; $z=-2,69$; $p=0,007$) были достоверно меньше, чем у пациентов, у которых РПЖ обнаружено не было.

Путем совершения в произвольном порядке арифметических действий с числовыми клинико-лабораторными показателями нами было получено 37 диагностических индексов. Для каждого из индексов была построена характеристическая кривая и определена площадь под ней (табл. 3). В табл. 3 диагностические индексы расположены сверху вниз по мере убывания площади под характеристической кривой. Для удобства восприятия полученных индексов ПСА/объем простаты мы представляли как ППСА, ПСА/объем ТЗ — как ППСА в ТЗ (ППСА-ТЗ), а ПСА/объем ПЦЗ — как ППСА в ПЦЗ (ППСА-ПЦЗ). Так, наибольшая площадь

под характеристической кривой, равная 0,664, была у индекса ППСА-ТЗ $\times$ возраст, затем следовали ППСА $\times$ возраст и ППСА-ТЗ с площадью под характеристической кривой, равной 0,656 и 0,655 соответственно. Площадь под характеристической кривой у ПСА составляла 0,583 и располагалась на 31-й позиции списка индексов. Графики характеристических кривых диагностических индексов представлены на рисунке.

Диагностические характеристики полученных индексов в качестве тестов по выявлению РПЖ представлены в табл. 4. При чувствительности в 90% специфичность индексов ППСА $\times$ возраст, ППСА-ТЗ $\times$ возраст и ПСА составляла 24, 22 и 19% соответственно. При чувствительности в 80% специфичность индексов ППСА $\times$ возраст, ППСА-ТЗ $\times$ возраст и ПСА составляла 40, 47 и 30% соответственно.

Обсуждение

Согласно принятым нами критериям включения/исключения в настоящее исследование были отобраны 326 пациентов. Основная часть пациентов, не включенных в исследование, имела распространенные стадии РПЖ и биопсия предстательной железы им выполнялась по 6-позиционной (секстантной) методике с целью гистологического подтверждения, как правило, клинически уже очевидного диагноза. Кроме того, в исследование не были включены пациенты, у которых отсутствовали подлежащие оценке клинико-диагно-

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели пациентов с разным гистологическим диагнозом по результатам биопсии предстательной железы

Показатель	Рак простаты обнаружен ($n=143$)		Рак простаты не обнаружен ($n=185$)		p
	диапазон	медиана (квартили)	диапазон	медиана (квартили)	
Возраст, годы	50—83	67 (63; 71)	47—82	64 (60; 69)	0,001
Объем предстательной железы, см ³	16—240	58,5 (43,5; 84)	22—199	68,5 (50,8; 99)	0,0007
Объем ТЗ, см ³	1,5—130	16,5 (9; 34,5)	2,5—134	26 (14; 43,3)	0,0006
Объем ПЦЗ, см ³	16—110	39 (32; 46,5)	13—111	44,5 (33; 53,8)	0,007
ПСА, нг/мл	3,4—212	13,7 (8,4; 21,5)	0,3—110	11,1 (7,4; 16,7)	0,01

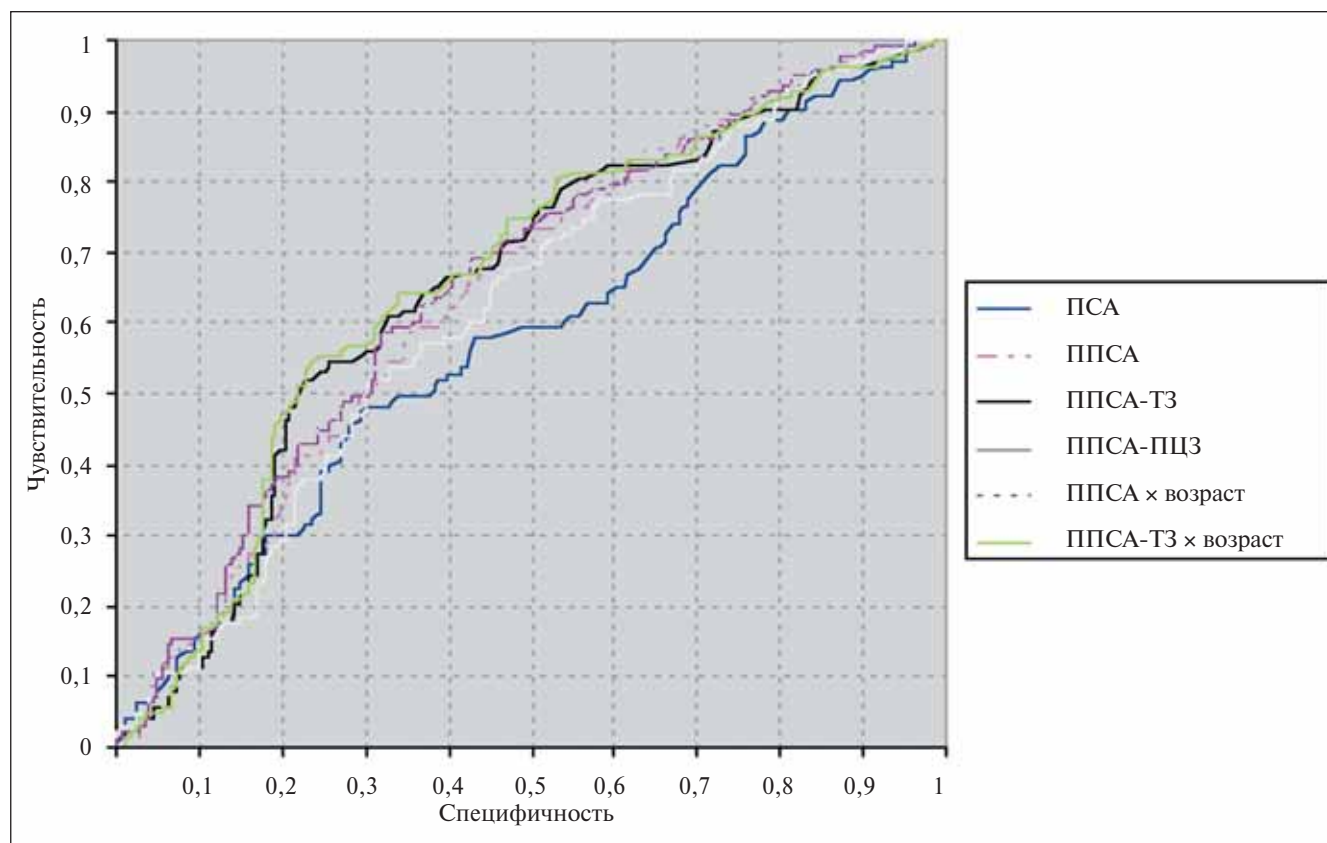
стические показатели. Таким образом, не вошедшие в исследование пациенты не представляли значимого интереса для изучения в ходе настоящей работы. В то же время отобранные в исследование пациенты составляли репрезентативную группу, в которой статистические сравнения могут иметь достаточную для получения достоверных результатов статистическую мощность.

При изучении клинико-лабораторных показателей пациентов, включенных в исследование, нами было отмечено, что все изученные показатели достоверно различались у пациентов с разным гистологическим диагнозом. Выявление указанных различий позволило нам рассчитывать на то, что дальнейшее использование этих показателей при создании диагностических индексов может быть полезным для выявления РПЖ.

При диагностике состояний, представляющих особую опасность для здоровья пациента, в частности, при ранней диагностике онкологических заболеваний, принято применять диагностические тесты с высоким уровнем чувствительности. Высокая чувствительность теста позволяет пропустить как можно меньше случаев заболевания. К сожалению, повышение чувствительности диагностического теста в большинстве случаев осуществляется в ущерб его специфичности, из-за чего проводятся «лишние», порой инвазивные, обследования здоровых пациентов. В случае с ранней диагностикой РПЖ высокая чувствительность отборочного (скринингового) теста, например концентрации ПСА, с высокой вероятностью позволяет избежать пропуска имеющегося у пациента заболевания, но приводит к тому, что за счет низкой специфичности боль-

Таблица 3. Площадь под характеристическими кривыми диагностических индексов

Диагностический индекс	Площадь под характеристической кривой
1 ППСА-ТЗ × возраст	0,664
2 ППСА × возраст	0,656
3 ППСА-ТЗ	0,655
4 ПСА/(объем ТЗ × объем ПЦЗ)	0,648
5 Объем ПЦЗ/(объем предстательной железы × возраст)	0,644
6 ППСА	0,644
7 ППСА-ТЗ/возраст	0,644
8 Возраст/ППСА-ТЗ	0,643
9 ПСА/(объем ТЗ × объем предстательной железы)	0,641
10 ППСА-ПЦЗ × возраст	0,631
11 Возраст/объем предстательной железы	0,630
12 Объем предстательной железы/ возраст	0,630
13 Возраст/ППСА	0,628
14 ППСА/возраст	0,628
15 Объем ТЗ/(объем предстательной железы × возраст)	0,627
16 Объем ТЗ/возраст	0,623
17 Возраст/объем ТЗ	0,623
18 ППСА-ПЦЗ	0,619
19 Объем ТЗ/объем предстательной железы	0,607
20 Объем ПЦЗ/объем предстательной железы	0,607
21 Объем ТЗ/объем ПЦЗ	0,607
22 Объем предстательной железы/объем ТЗ	0,607
23 Объем ПЦЗ/возраст	0,605
24 Возраст/объем ПЦЗ	0,605
25 Возраст/ППСА-ПЦЗ	0,603
26 ППСА-ПЦЗ/возраст	0,602
27 ПСА × возраст	0,596
28 Объем ТЗ/(объем ПЦЗ × возраст)	0,592
29 Объем ТЗ × возраст	0,589
30 Возраст × объем ТЗ/объем предстательной железы	0,583
31 ПСА	0,583
32 Объем предстательной железы × возраст	0,582
33 Возраст/ПСА	0,567
34 ПСА/возраст	0,567
35 Объем ПЦЗ × возраст	0,553
36 ПСА/(объем ПЦЗ × объем предстательной железы)	0,548
37 ПСА × (объем ТЗ/объем предстательной железы)	0,524



Характеристические кривые диагностических индексов

шое количество пациентов с доброкачественными заболеваниями будут подвергнуты выполнению ненужной биопсии предстательной железы. При использовании любого непрерывного количественного показателя в качестве диагностического теста требуется определить значение точки разделения, которая будет представлять собой границу, разделяющую и предсказывающую норму и патологию. Перемещая точку разделения по совокупности значений непрерывного количествен-

ного показателя, мы можем добиться изменения соотношения чувствительности и специфичности в нужную нам сторону, в частности повышения чувствительности за счет снижения специфичности, и наоборот. Непрерывное перемещение точки разделения по совокупности показателей позволяет построить график компромисса между чувствительностью и специфичностью диагностического теста — характеристическую кривую. При этом площадь под характеристической кри-

Таблица 4. Характеристики диагностических индексов

Индекс	Чувствительность 90%			Чувствительность 80%			Плечо характеристической кривой		
	точка разделения	специфичность, %	ППЦР, %	точка разделения	специфичность, %	ППЦР, %	точка разделения	чувствительность, %	специфичность, %
ПСА	6,7	19	47	8,0	30	47	11,9	58	57
ППСА	0,09	24	48	0,12	39	51	0,18	62	60
ППСА-ТЗ	0,21	24	47	0,34	44	51	0,54	63	63
ППСА-ПЦЗ	0,16	24	47	0,19	33	48	0,3	58	59
ППСА × возраст	6,0	24	48	8,25	40	51	11,8	63	62
ППСА-ТЗ × возраст	13,9	22	48	23,3	47	54	36,1	64	65

Примечание. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата.

вой будет отражать общую точность диагностического теста, другими словами, долю истинных (истинно положительных и истинно отрицательных) результатов диагностического теста от их общего количества.

Путем совершения в произвольном порядке арифметических действий с клинико-лабораторными параметрами нами были получены 37 диагностических индексов. Для сравнения точности полученных индексов в качестве диагностических тестов по выявлению РПЖ для каждого из них мы определяли площадь под графиком характеристической кривой. Мы выяснили, что наивысшей точностью обладали индексы ППСА-ТЗ × возраст, ППСА × возраст и ППСА-ТЗ, которые превосходили точность ПСА.

Нами были определены диагностические характеристики полученных индексов как тестов по выявлению РПЖ. При использовании у пациентов нашей клиники индекса ППСА-ТЗ × возраст в качестве отборочного теста для проведения биопсии предстательной железы с точкой разделения, равной 13,9 (другими словами, значение показателя меньше 13,9 мы принимали за норму, значение показателя 13,9 и больше — за патологию), при пропуске не более 10% случаев РПЖ было необходимо выполнять биопсию у 78% пациентов с доброкачественными заболеваниями. При уровне чувствительности 90% статистически значимого преимущества индекса ППСА-ТЗ × возраст, равно как и других индексов, в сокращении числа ненужных биопсий по сравнению с ПСА выявлено не было ($\chi^2=0,42$; степеней свободы=1; $p=0,52$), в то время как при уровне чувствительности 80% (другими

словами, при пропуске не более 20% случаев РПЖ) применение индекса ППСА-ТЗ × возраст позволило статистически достоверно сократить число ненужных биопсий на 17% ($\chi^2=10,5$; степеней свободы=1; $p=0,001$).

С учетом факторов, в первую очередь влияющих на распространенность РПЖ среди обратившихся пациентов (возраст, причины обращения в клинику, показания к выполнению биопсии предстательной железы, используемые в клинике, и т.п.), полученные в ходе нашего исследования диагностические индексы с определенной долей уверенности могут быть применены для работы с пациентами клиники «Андрос». Для выяснения того, насколько применение полученных нами диагностических индексов эффективно для диагностики РПЖ в широкой клинической практике, потребуется проведение мультицентровых исследований.

Заключение

В ходе настоящего исследования нами был разработан ряд новых диагностических индексов, основанных на арифметических комбинациях клинико-диагностических параметров пациентов, и изучены их свойства в качестве диагностических тестов по выявлению РПЖ. Мы выяснили, что индексы ППСА-ТЗ × возраст, ППСА × возраст обладали наилучшими диагностическими возможностями, подчас превосходя таковые ПСА, ППСА и ППСА-ТЗ. Таким образом, полученные нами диагностические индексы ППСА-ТЗ × возраст, ППСА × возраст могут быть использованы в клинической практике для консультирования пациентов с подозрением на наличие РПЖ.

Литература

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No.5 version 2.0. Lyon, IARC Press; 2004.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев Б.В. Рак предстательной железы. М.; 2002.
3. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994;152 (5 Pt 1): 1520—5.
4. Mistry K., Cable G. Meta-analysis of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening test for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 2003;16(2):95—101.
5. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317(15):909—16.
6. Papsidero L.D., Wang M.C., Valenzuela L.A. et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res 1980;40(7):2428—32.
7. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol 1994;151(5):1283—90.
8. Kranse R., Beemstreboer P., Rietbergen J. et al. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). Prostate 1999;39(4):316—22.
9. Nixon R.G., Brawer M.K. Enhancing the specificity of prostate specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific ranges. Br J Urol 1997;79 (Suppl 1):61—7.
10. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA PSA Density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology 2000;56(2):255—60.
11. Урбанский А.И., Маркочев А.Б., Плеханов А.Ю. и др. Техническое усовершенствование в обработке столбиков ткани при биопсии предстательной железы. Арх патол 2005;67(2):50—1.
12. Terris M.K., Stamey T.A. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. J Urol 1991;145(5):984—7.
13. Bates T.S., Reynand J.M., Peters T.J., Gingell J.S. Determination of prostate volume with transrectal ultrasound: a study of intraobserver and interobserver validation. J Urol 1996;155(4):1299—300.