

УДК 616.65-002-006

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11363

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Б. Чигирева, С.В. Панченко, М.Г. Шарафутдинов, М.А. Тонеева

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: inchy08@yandex.ru

Цель. Оценить информативность неинвазивных методов диагностики для раннего выявления рака предстательной железы.

Материалы и методы. У 73 пациентов с подозрением на рак предстательной железы проведен сравнительный анализ методов ранней диагностики рака предстательной железы, таких как пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), компрессионная соноэластография (КЭГ) и определение экспрессии гена РСА3 в моче.

Результаты. Использование комплекса клинических, лабораторных и лучевых методов, включающего ПРИ, анализ крови на ПСА, ТРУЗИ с применением методики КЭГ, анализ мочи на РСА3, улучшает диагностику рака предстательной железы. Включение КЭГ в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы увеличивает чувствительность до 71,4 %, специфичность до 94,4 %, точность до 82,1 %, предсказательную ценность положительного теста до 93,8 %, предсказательную ценность отрицательного теста до 73,9 % и улучшает качество диагностического теста. Методика определения экспрессии РСА3 имеет большую, чем КЭГ, чувствительность, точность и предсказательную ценность отрицательного теста, а также наилучшее из исследуемых тестов качество. Включение компрессионной эластографии в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы значительно увеличивает информативность стандартной диагностической триады.

Заключение. Выявлено, что добавление компрессионной соноэластографии предстательной железы и определение экспрессии РСА3 в моче улучшают раннюю неинвазивную диагностику рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, трансректальное ультразвуковое исследование, компрессионная соноэластография, РСА3.

Введение. Проблема ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) имеет актуальную и практическую значимость ввиду неуклонного роста заболеваемости и смертности от данной патологии [1]. Так, в мире в структуре смертности от онкопатологии у мужчин РПЖ занимает пятое место [2], а РФ за последние 5 лет вышел на третье место после злокачественных новообразований органов дыхания и желудка [3].

В настоящее время широкое применение нашли неинвазивные методы диагностики РПЖ: пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови. В то же время определение уровня ПСА и ПРИ являются не совсем оправданными ме-

тодами диагностики РПЖ за счет частого получения ложноположительных результатов и последующей вынужденной биопсии предстательной железы. Основываясь на результатах крупных рандомизированных исследований, подавляющее большинство урологических сообществ пришло к заключению, что широкое использование ПСА-скрининга, в т.ч. в сочетании с ПРИ, нецелесообразно [4, 5]. Поэтому ранняя доклиническая диагностика РПЖ остается одной из важных проблем в онкоурологии и заставляет искать новые методы раннего выявления РПЖ. В связи с этим в настоящее время изучается эффективность применения компрессионной соноэластографии (КЭГ) и определения экспрессии гена РСА3 в моче наряду с диагностиче-

ской триадой (ПРИ, определением уровня ПСА и трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ)) [6–8].

Цель исследования. Оценить информативность неинвазивных методов диагностики для раннего выявления рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 73 пациента в возрасте от 51,5 до 73,3 года, средний возраст составил $59,1 \pm 11,1$ года. Всем пациентам с подозрением на РПЖ были проведены ПРИ, определение уровня сывороточного ПСА, наличия экспрессии мРНК гена PСА3 в моче с помощью полимеразной цепной реакции, КЭГ и трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования. Для подтверждения диагноза РПЖ, его этиологии и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, включая КТ и МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментативным, коллометрическим, ферментативно-коллометрическим, иммунотурбидиметрическим и кинетическим методами диагностическим комплексом Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Для оценки эластографических изменений в предстательной железе использовалась классификация эластограмм К. Камоi, включающая изучение 5 типов [9]. К первому типу относились трехцветные изображения при простых кистах, ко второму – все эластичные структуры, картирующиеся преимущественно зеленым цветом, к третьему – мозаичная картина образований, к четвертому – структуры, в которых в равной степени встречались и плотные, и эластичные участки, картирующиеся синим и зеленым цветами, к пятому типу – структуры высокой плотности или жесткие синего цвета.

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистик. Полученный статистический материал группировался в вариационные ряды, которые да-

лее анализировались на соответствие распределения с помощью дескриптивной статистики, закона распределения Гаусса–Лапласа. Также для анализа полученного статистического материала использовались непараметрические методы статистики, которые основывались на конкордации Кендалла и критериев Фридмана. Использовались средние величины: $M \pm SD$ (M – средняя величина, SD – стандартное отклонение). Проводилась группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при $p < 0,05$ по t -значениям Стьюдента. По величинам интерквартильного размаха оценивалась величина распределения плотности Гаусса. С помощью корреляционно-матричного метода статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Связи между признаками определялись как слабые и сильные, их критерии оценивались по шкале Чеддока: $0,1 < r < 0,3$ – слабая; $0,3 < r < 0,5$ – умеренная; $0,5 < r < 0,7$ – заметная; $0,7 < r < 0,9$ – высокая; $0,9 < r < 1,0$ – весьма высокая. Непосредственно статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи компьютерной статистической программы StatSoft Statistica, версия 10.0. Использование вышеописанных методик дало возможность избежать статистических ошибок при обработке полученного материала и оценить результаты на основе принципа доказательной медицины. Также широкое использование плеяды статистических методов исследования обеспечило высокую степень достоверности полученных результатов и сделанных выводов.

Результаты и обсуждение. Уровни сывороточного ПСА составили от 0,70 до 437,52 нг/мл, в среднем – $23,7 \pm 29,7$ нг/мл. У 13 (17,8 %) больных уровень ПСА находился в пределах нормы и не превышал 4 нг/мл. При пальцевом ректальном исследовании патология выявлена у 62 (84,9 %) пациентов. При проведении эластографических исследований в предстательной железе 2-й тип эластографической картины был выявлен у 7 (9,6 %), 3-й тип – у 4 (5,5 %), 4-й тип – у 12 (16,4 %) и 5-й тип – у 16 (21,9 %) паци-

ентов, в остальных 34 (46,6 %) случаях констатировался 1-й тип эластографии.

Учитывая вышесказанное, была изучена зависимость эластографических данных от степени дифференцировки РПЖ (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что наиболее часто (34 (46,7 %) случая) отмечался 1-й тип эластографических изменений в предстательной железе и преимущественно при умеренно дифференциро-

ванном РПЖ (19 (26,1 %)), наименее часто – 3-й тип (4 (5,5 %) пациента).

Также были проведены морфологические исследования в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии РСА3 (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что при морфологических исследованиях наличие и отсутствие экспрессии РСА3 находилось в одинаковых пропорциях.

Таблица 1

**Результаты исследований, распределенные
в зависимости от эластографических данных и степени дифференцировки РПЖ**

Степень дифференцировки РПЖ	Эластографические типы				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Высокодифференцированный	9 (12,3 %)	5 (6,8 %)	1 (1,7 %)	3 (4,1 %)	5 (6,8 %)
Умеренно дифференцированный	19 (26,1 %)	1 (1,7 %)	2 (1,7 %)	2 (2,7 %)	6 (8,2 %)
Низкодифференцированный	6 (8,2 %)	1 (1,7 %)	1 (3,4 %)	7 (9,6 %)	5 (6,8 %)
Всего	34 (46,7 %)	7 (9,7 %)	4 (5,5 %)	12 (16,6 %)	16 (21,9 %)

Таблица 2

**Результаты исследования, распределенные
в соответствии с экспрессией РСА3 и суммой баллов по Глиссону**

Показатели опухоли	Экспрессия положительная	Экспрессия отрицательная
Доброкачественные (абс.)	2 (2,7 %)	20 (27,4 %)
Злокачественные (абс.)	35 (47,9 %)	16 (21,9 %)
Глиссон <6 (абс.)	-	-
Глиссон 6 (абс.)	13 (17,8 %)	6 (8,2 %)
Глиссон 7 (абс.)	12 (16,4 %)	2 (2,7 %)
Глиссон 8 (абс.)	4 (5,5 %)	3 (4,1 %)
Глиссон 9 (абс.)	5 (6,8 %)	3 (4,1 %)
Глиссон 10 (абс.)	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)
Всего	37 (50,6 %)	36 (49,4 %)

Распределение результатов гистологического исследования по степени дифференцировки рака по наличию или отсутствию экспрессии РСА3 показано в табл. 3. Выявлено,

что наиболее часто (46 (62,9 %) случаев) регистрировалась положительная экспрессия РСА3 при высокодифференцированной степени РПЖ.

Таблица 3

**Результаты исследований, распределенные
в зависимости от экспрессии РСА3 и степени дифференцировки РПЖ**

Степень дифференцировки РПЖ	Экспрессия положительная	Экспрессия отрицательная
Высокодифференцированный	22 (30,1 %)	11 (15,1 %)
Умеренно дифференцированный	15 (20,5 %)	13 (17,8 %)
Низкодифференцированный	9 (12,3 %)	3 (4,2 %)
Всего	46 (62,9 %)	27 (37,1 %)

Кроме того, был проведен анализ информативности КЭГ и определения экспрессии РСА3 в моче в диагностике РПЖ в сравнении со стандартной диагностической триадой (табл. 4–5). Наибольшая чувствительность (90,9 %) отмечена при проведении традиционных для диагностики РПЖ методик: ПРИ в сочетании с определением ПСА в сыворотке крови. Однако эти методы показали очень низкую специфичность – 5,9 %. Информативность стандартной диагностической триады оказалась невысокой: чувствительность – 61,9 %, специфичность – 72,2 %,

точность – 66,7 %. Добавление к этим методикам КЭГ повысило чувствительность до 71,4 %, специфичность – до 94,4 %, точность – до 82,1 %. Показатели информативности при проведении ПРИ+ПСА+ТРУЗИ+КЭГ и определении экспрессии РСА3 сопоставимы. Также наилучшее качество диагностического теста оказалось у методики РСА3 ($r=0,986$; ДИ 0,975–0,997) и при использовании КЭГ ($r=0,934$; ДИ 0,924–0,943). Стандартная диагностическая триада (ПРИ+ПСА+ТРУЗИ) имела более низкое качество теста ($r=0,894$; ДИ 0,886–0,902).

Таблица 4

Сравнение показателей информативности различных методик в диагностике РПЖ, %

Показатель информативности	ПРИ+ПСА	ПРИ+ПСА+ТРУЗИ	ПРИ+ПСА+ТРУЗИ+КЭГ	РСА3
Чувствительность	90,9	61,9	71,4	78,9
Специфичность	5,9	72,2	94,4	93,3
Точность	53,8	66,7	82,1	85,3
Предсказательная ценность положительного теста	55,6	72,2	93,8	93,8
Предсказательная ценность отрицательного теста	33,3	61,9	73,9	77,8

Таблица 5

**Значения коэффициентов Спирмена
для различных диагностических методик в диагностике РПЖ**

Диагностические методики	r	95 % ДИ	p
ПРИ+ПСА	0,914	0,906–0,923	<0,001
ПРИ+ПСА+ТРУЗИ	0,894	0,886–0,902	
ПРИ+ПСА+ТРУЗИ+КЭГ	0,934	0,924–0,943	
РСА3	0,986	0,975–0,997	

Также была изучена взаимосвязь эластографического типа с несколькими показателями: суммой баллов по Глисону, степени дифференцировки РПЖ и стадией РПЖ. Во всех случаях выявлена высокозначимая умеренная прямая корреляция эластографического типа с указанными параметрами: суммой баллов по Глисону ($r=0,71$; $p=0,000007$), степенью дифференцировки РПЖ ($r=0,42$; $p=0,007444$) и стадией РПЖ ($r=0,52$; $p=0,000902$). В то же время при изучении взаимосвязи экспрессии РСА3 с суммой баллов по Глисону, степенью дифференцировки и стадией РПЖ статистически значимой корреляции между указанными параметрами установлено не было.

Выводы:

1. Использование комплекса клинических, лабораторных и лучевых методов, включающего ПРИ, анализ крови на ПСА, ТРУЗИ с применением методики КЭГ, анализ

мочи на РСА3, улучшает диагностику рака предстательной железы.

2. Включение КЭГ в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы увеличивает чувствительность до 71,4 %, специфичность до 94,4 %, точность до 82,1 %, предсказательную ценность положительного теста до 93,8 %, предсказательную ценность отрицательного теста до 73,9 % и улучшает качество диагностического теста.

3. Методика определения экспрессии РСА3 имеет большую, чем у КЭГ, чувствительность, точность и предсказательную ценность отрицательного теста, а также наилучшее из исследуемых тестов качество.

4. Включение компрессионной эластографии в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы значительно увеличивает информативность стандартной диагностической триады.

Литература

1. *Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешишев Д.А.* Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 1: 4–10.
2. *Prasad A.A.* Globocan 2015: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World Wide in. Int. J. of Cancer Therapy. 2015. URL: globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (дата обращения: 15.09.2017). DOI: 10.4236/jct.2015.62015.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015. 235.
4. *Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L.* Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. Int. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1310–1319.
5. *Djulbegovic M., Beyth R.J., Neuberger M.M., Stoffs T.L., Vieweg J.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int. BMJ. 2010; 341: 4543–4548.
6. *Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P.* Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial. Int. Lancet Oncol. 2010; 11: 725–732.
7. *Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.* Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. Int. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1320–1328.
8. *Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.* Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. Int. Lancet. 2014; 384 (9959): 2027–2035.
9. *Kamoi K., Okihara K., Ochiai A.* The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. Int. Ultrasound in Med. and Biol. 2008; 34 (7): 1025–1032.

APPLICATION OF NON-INVASIVE METHODS FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

I.B. Chigireva, S.V. Panchenko, M.G. Sharafutdinov, M.A. Toneeva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: inchy08@yandex.ru

The objective of the paper is to assess the informative value of non-invasive diagnostic methods in the early prostate cancer detection.

Materials and Methods. The authors examined 73 patients with suspected prostate cancer. They conducted a comparative analysis of methods for the early prostate cancer diagnosis, such as digital rectal exam (DRE), prostate-specific antigen (PSA), transrectal ultrasound (TRUS), compression sonoelastography (CS) and expression of the PCA3 gene in the urine.

Results. The use of complex clinical, laboratory and radiotherapy methods, including DRE, PSA blood analysis, TRUS, compression sonoelastography and PCA3 expression analysis improves prostate cancer diagnosis. Using compression sonoelastography in early prostate cancer diagnosis increases sensitivity up to 71.4 %, specificity up to 94.4 %, accuracy up to 82.1 %, positive test predictive validity up to 93.8 %, negative test predictive validity up to 73.9 % and improves the diagnostic test quality. In comparison with compression sonoelastography, PCA3 expression analysis is more accurate, has a greater negative test predictive validity and the best quality. The use of compression elastography in a standard research for early prostate cancer diagnosis significantly increases the diagnostic informative value.

Conclusion. It was found out that the use of compression prostate sonoelastography PCA3 expression analysis improves early non-invasive diagnosis of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, prostate-specific antigen, transrectal ultrasound, compression elastography, PCA3.

References

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsial'noy statistiki [Urinephrological incidence analysis in the Russian Federation (statistics)]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010; 1: 4–10 (in Russian).
2. Prasad A.A. Globocan 2015: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World Wide in. *Int. J. of Cancer Therapy*. 2015. Available at: globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (access data: 15.09.2017). DOI: 10.4236/jct.2015.62015.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. Moscow: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2015. 235 (in Russian).
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *Int. N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1310–1319.
5. Djulbegovic M., Beyth R.J., Neuberger M.M., Stoffs T.L., Vieweg J. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. BMJ.* 2010; 341: 4543–4548.
6. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P. Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial. *Int. Lancet Oncol.* 2010; 11: 725–732.
7. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *Int. N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1320–1328.
8. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. *Int. Lancet.* 2014; 384 (9959): 2027–2035.
9. Kamoi K., Okihara K., Ochiai A. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Int. Ultrasound in Med. and Biol.* 2008; 34 (7): 1025–1032.