
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПРИНЦИПЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

А.А. Костин¹, Н.Г. Кульченко¹, А.О. Толкачев²

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский
радиологический центр, Москва, Россия

Из основных методов диагностики рака предстательной железы (РПЖ): пальцевое ректальное исследование, определение уровня простат-специфического антигена, ультразвуковое исследование предстательной железы, ни один не обладает высокой чувствительностью и специфичностью. В нашем исследовании мы применили специальную статистическую и математическую обработку (многофакторный анализ и бинарную логистическую регрессию) основных признаков РПЖ, которые позволяют с точностью до 97% заподозрить РПЖ и снизить частоту не нужных биопсий предстательной железы. В статье приведен клинический пример ранней диагностики РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ранняя диагностика

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) — это заболевание, которое отличается от других онкологических болезней огромным биологическим потенциалом, вариабельностью клинических форм и возможностью использования различных методов терапии [2; 7]. Поэтому диагностика РПЖ на ранних этапах сложна, что приводит к появлению запущенных клинических случаев, высокой летальности [2; 4]. Арсенал методов диагностики РПЖ в современной урологии достаточно широк: пальцевое ректальной исследование, определение уровня простат-специфического антигена, ультразвуковое исследование предстательной железы, магнито-резонансная томография малого таза и т.д. [1; 3; 5; 6]. Большинство из этих методов исследования РПЖ доступны для амбулаторного врача, но ни один не обладает высокой чувствительностью и специфичностью [4; 5; 7]. Поэтому разработка дополнительных диагностических критериев РПЖ является актуальным направлением в урологии.

Цель исследования — улучшить результаты диагностики рака предстательной железы.

Материалы и методы исследования. Нами был проведен ретроспективный анализ 122 пациентов, находившихся на обследовании по поводу РПЖ. Все пациенты были разделены на две группы: основная — 59 (48,3%) мужчин с верифицированным РПЖ и контрольная — 63 (51,7%) больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

С целью анализа факторов риска развития РПЖ мы проводили сравнительный анализ данных пациентов обеих групп по следующим критериям:

- 1) возраст;
- 2) характер жалоб (резкое похудание, болезненное мочеиспускание, отвращение к пище, постоянная мышечная слабость, боль в промежности и над лобком, IPSS, QoL);

- 3) антропометрические параметры (вес, рост);
- 4) анамнез (травмы и операции на органах мочеполовой системы, вредные привычки, прием алкоголя, производственные вредности);
- 5) сопутствующая патология (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз, вирус простого герпеса, анемия, простатит, инфекционные заболевания почек, мочевого пузыря, мошонки);
- 6) группа крови и резус-фактор;
- 7) уровень простат-специфического антигена (ПСА);
- 8) пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- 9) признаки возрастного гипогонадизма (наличие волос на теле, наличие волос на голове, определение уровня общего тестостерона);
- 10) ультразвуковое исследование (объем простаты, объем остаточной мочи, гипер- и гипоехогенные включения в предстательной железе).

Обработка данных исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA версии 6,0 для Windows. Применялись общепринятые статистические критерии: сравнение независимых выборок проводилось по критериям Стьюдента, Forsys-Brown, Шефе (для количественных признаков). Качественные признаки (принимающие значения «есть» или «нет») исследовали с использованием таблиц сопряженности по критерию (хи-квадрат) Пирсона и отношению шансов Кронфилда. Вероятность ошибочных заключений оценивалась по общепринятому для медицинских исследований уровню значимости $p \leq 0,05$.

Для прогнозирования развития РПЖ использовалась программа: «Общие модели дискриминантного анализа, GDA» [2; 6]. Эта программа не устанавливает никаких ограничений на тип используемого предиктора (категориальный или непрерывный) или на тип определяемой модели.

Учитывая, что между признаками, включенными в исследования, может существовать нелинейная зависимость, для прогноза развития РПЖ также использовалась логистическая регрессия. Для более детальной оценки данных с целью выявления наиболее информативных признаков и сокращения размерности был применен факторный анализ.

Главными целями факторного анализа являются сокращение числа переменных (редукция данных) и определение структуры взаимосвязей между переменными, т.е. классификация переменных. Поэтому факторный анализ используется или как метод сокращения данных, или как метод классификации переменных [5].

После многофакторного анализа и изучения общих моделей дискриминантного анализа мы проводили статистический расчет прогнозирования развития РПЖ с помощью бинарной логистической регрессии.

Существует необходимость проводить расчеты с помощью бинарной логистической регрессии, так как дискриминантный анализ позволяет использовать только одну статистическую процедуру, в которой принимают участие одна категориальная зависимая переменная и несколько независимых переменных с любым типом шкалы. Логистическая регрессия в некоторых случаях дает наивысшую четкость классификации. При бинарной логистической регрессии использовалась

зависимость дихотомической (могущей принимать только два значения 0 или 1 и 2 и т.п.) переменной от одной или нескольких независимых переменных, имеющих любой тип шкалы.

Результаты и обсуждение. Возраст всех пациентов на момент включения в исследование варьировал от 40 до 87 лет (средний возраст — $63,5 \pm 13,5$ лет). Возрастная характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1. В первой исследуемой группе больных в возрасте 40—49 лет — 1 (1,6%) мужчина, 50—59 лет — 58 (13,5%), 60—69 лет — 18 (30,5%), 70—79 лет — 21 (35,5%), более 80 лет — 11 (18,9%). Следовательно, большинство пациентов основной группы, включенных в исследование, были старше 60 лет. Во второй исследуемой группе больных в возрасте 40—49 лет — 8 (12,7%) мужчин, 50—59 лет — 11 (17,4%), 60—69 лет — 23 (36,5%), 70—79 лет — 18 (28,5%), более 80 лет — 3 (4,7%). Следовательно, большинство пациентов, включенных в исследование контрольной группы, были старше 50—60 лет ($p = 0,0011$).

Таблица 1

Возрастная характеристика исследуемых пациентов

Возраст (годы)	РПЖ		ДГПЖ	
	($n = 59$)	%	($n = 63$)	%
40—49	1	8	12,7	1,6
50—59	8	11	17,4	13,5
60—69	18	23	36,5	30,5
70—79	21	18	28,5	35,5
80—87	11	3	4,7	18,9

Интересно отметить, что средний вес пациентов основной группы (РПЖ) был выше ($80,8 \pm 11,9$ кг против $73,6 \pm 8,9$, $p = 0,00021$), уровень общего тестостерона у этой категории больных также был повышен по сравнению со второй группой ($621,6 \pm 189,9$ ммоль/л против $551,4 \pm 180,2$ ммоль/л, $p = 0,0383$). Они чаще принимали алкоголь: 23 (39%) пациентов против 12 (19,1%) ($p = 0,0149$). Значит, избыточная масса тела, злоупотребление спиртными напитками и высокий уровень тестостерона являются факторами риска развития РПЖ.

При анализе перенесенных заболеваний и сопутствующей патологии пациентов обеих групп статистически достоверно выявлена анемия у больных РПЖ (у 13 (22,0%) человек против 3 (4,8%) ($p = 0,0036$)). 34 человека основной группы (57,6%, $p = 0,00026$) указывают на наличие в анамнезе травм и операций органов мочеполовой системы, а также большая часть пациентов с РПЖ имели в прошлом заболевания почек ($p = 0,000001$). Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, простатит не являются факторами риска в развитии РПЖ ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что у больных РПЖ преобладала первая группа крови по сравнению с контрольной группой (51 (86,5%) человек против 11 (17,5%), $p = 0,000001$), тогда как у больных с ДГПЖ встречалась преимущественно вторая группа крови (47 (73,1%) у мужчин против 7 (11,9%), $p = 0,000001$).

Сравнительная характеристика жалоб пациентов обеих групп представлена в табл. 2. В группе больных РПЖ 53 (89,8%) пациента активно предъявляли жалобы на постоянную мышечная слабость, чего не наблюдалось у больных с ДГПЖ ($p = 0,000001$). Группы также отличались по следующим количественным признакам: индексам IPSS, QoL — 5,97 (РПЖ) против 10,95 (ДГПЖ) и 2,41 (РПЖ) против 2,67 (ДГПЖ), соответственно, $p = 0,0000001$ и $p = 0,0225$.

Таблица 2

Характеристика жалоб пациентов обеих групп

Характер жалоб	РПЖ		ДГПЖ	
	(n = 59)	%	(n = 63)	%
Резкое похудание	8	13,6	9	14,3
Отвращение к пище	4	6,8	4	6,4
Постоянная мышечная слабость	53	89,8	24	38,0
Болезненное мочеиспускание	8	13,6	18	28,6
Боль в промежности и над лобком	6	10,2	8	12,7

У 53 (89,8%) человек с РПЖ мы выявили пальпируемую опухоль ($p = 0,000001$). Большая часть пациентов РПЖ отмечала болезненность простаты при ректальном осмотре, что редко наблюдалось у больных с ДГПЖ (42 (71,2%) против 9 (14,3%), $p = 0,000001$).

Необходимо отметить, что уровень ПСА почти в четыре раза выше у больных РПЖ, чем у больных ДГПЖ (23,0 против 5,5, $p = 0,000068$). Следовательно, мы считаем, что ПСА является диагностическим маркером, достоверно отражающим риск развития РПЖ.

Результаты ультразвукового исследования предстательной железы у пациентов обеих группы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования предстательной железы у пациентов обеих групп

Признак		РПЖ		ДГПЖ	
		(n = 59)	%	(n = 63)	%
Ультразвуковое исследование предстательной железы	Объем простаты (см ³)	38,9 ± 10,1	100	40,3 ± 21,4	100
	Объем остаточной мочи (см ³)	23,2 ± 10,7	100	30,6 ± 27,7	100
	Камни в предстательной железе	0	0	11 (17,5%)	17,5
	Гипер- и гипозоногенные включения	59	100	63 (100%)	100

Объем простаты у больных РПЖ меньше, чем при ДГПЖ (38,9 см³ против 40,3 см³, $p = 0,000155$). Объем остаточной мочи при ДГПЖ достоверно больше, чем при РПЖ ($p = 0,0023$). Следовательно, обструктивные симптомы больше характерны для больных второй группы. Камни в предстательной железе (по данным УЗИ) больше характерны для мужчин с ДГПЖ ($p = 0,00008$), а наличие гипер- и гипозоногенных включений в предстательной железе не является достоверным признаком опухоли простаты ($p = 1,0$).

Следовательно, поскольку РПЖ является полиэтиологическим заболеванием, то многофакторный анализ представляется наиболее подходящим для решения проблемы отбора пациентов с высоким риском развития заболевания и их детального обследования для раннего выявления заболевания.

Развитие рака предстательной железы неразрывно связано с комплексом факторов: малоподвижным образом жизни, повышенной массой тела, приемом алкоголя. При сочетании всех этих факторов вероятность развития рака предстательной железы составляет 80%.

Выделяемые таким образом факторы называют общими, т.к. они воздействуют на все признаки (параметры) объекта, а не на какой-то один признак или группу признаков. Эти факторы являются гипотетическими, скрытыми, их нельзя измерить непосредственно, однако существуют статистические методы их выделения.

Нами выделены 10 факторов, объединяющих более 30 признаков, из которых выбрано 5 наиболее информативных, использованных в последующем для определения развития РПЖ. При этом, как показал анализ, все признаки являются определяющими в развитии РПЖ. Из всех признаков наиболее информативными являются воспалительные заболевания почек и мочевого пузыря, повышение уровня ПСА крови, группа крови, избыточный вес больного.

Учитывая, что между признаками РПЖ, включенными в исследования, может существовать нелинейная зависимость, для прогноза развития РПЖ также использовалась логистическая регрессия.

С помощью статистического метода — бинарной логистической регрессии — мы определяли вероятность того, что тот или иной случай (в нашем случае пациент) на основании определенных характеристик попадает в ту или иную целевую группу. Наиболее информативные факторы риска РПЖ (признаки), вошедшие в логистическую регрессию, были: инфекции мочевыводящих путей, уровень ПСА, уровень креатинина крови, мышечная слабость ($p = 0,005$).

Для окончательного прогноза вероятности риска развития РПЖ для конкретного пациента мы предлагаем использовать формулу:

$$P = 1/1 + eZ, \quad (1)$$

где:

- e — постоянная величина, равная 2,71;
- для рассматриваемого больного в одной из анализируемых групп классификации (это всегда группа зависимой переменной, имеющая больший код, в нашем случае 1 — РПЖ, а у группы аденомы код соответственно равен 0);
- значение Z необходимо рассчитать по дополнительной формуле:

$$Z = 66,0 - 21,64 \cdot \text{Пр}1 - 1,0 \cdot \text{Пр}2 - 0,479 \cdot \text{Пр}3 - 3,79 \cdot \text{Пр}4, \quad (2)$$

где:

- 1 — инфекционные заболевания;
- 2 — уровень ПСА;
- 3 — уровень креатинина;
- 4 — мышечная слабость (по данным расчета логистической регрессии).

Используя данный математический расчет, обладая минимальными результатами клинического обследования, можно предположить вероятность наличия рака предстательной железы у пациента с точностью, приближающейся к 100%.

Обладая полученным опытом и возможным широким применением метода многофакторного анализа и логической регрессии, можно избежать «ненужных биопсий» у пациентов с ПСА 4—9 нг/л.

Следовательно, применение дискриминантного анализа и логистической регрессии позволило с достаточной точностью классифицировать больных и сформировать при скрининге группу риска РПЖ.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент А., 66 лет, обратился с жалобами на затрудненное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание, ноктурию до 1—2 раза, боль в промежности тянущего характера, мышечную слабость, снижение массы тела за последний год на 8 кг.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы появились в течение 1 года. За медицинской помощью не обращался. На протяжении 7 лет страдает МКБ. Хроническим пиелонефритом. У родственников онкологические заболевания мочевыводящей системы отрицает.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Частота — 72 уд/мин. АД 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Область почек не изменена, безболезненная. Наружные половые органы развиты правильно. Стул без особенностей. Мочеиспускание учащено, затруднено. При ректальном осмотре: простата увеличена в размерах в 2 раза, плотной консистенции, определяется умеренная болезненность, очагов уплотнения не определяется, срединная борозда сглажена.

Лабораторные показатели.

Общий анализ крови: гемоглобин — 109 г/л, эритроциты — $3,0 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты — $9,3 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные — 1%; сегментоядерные — 61%; эозинофилы — 1%; моноциты — 8%; лимфоциты — 23%; СОЭ — 8 мм/час.

Биохимический анализ крови: билирубин — 18,4 мкмоль/л; холестерин — 5,4 ммоль/л; мочевины — 7,0 ммоль/л; креатинин — 56 мкмоль/л; сахар — 3,8 ммоль/л; АСТ — 0,16 ед; АЛТ — 0,07 ед; ПСА — 36 нг/л.

Общий анализ мочи: с/ж, прозрачная, реакция — кислая, удельный вес — 1019, белок — отр.; лейкоциты — 2—3 в п/зр, эритроциты — 2—4 в п/зр.

Суммарная оценка симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) — 18 баллов.

Оценка качества жизни (QoL) — 4 балла.

Урофлоуметрия: время мочеиспускания — 65 с., суммарный объем мочеиспускания — 176 мл, Qmax — 7,5 мл/с.

Трансабдоминальное УЗИ предстательной железы, мочевого пузыря: контуры мочевого пузыря ровные, четкие, стенка 5 мм, содержимое мочевого пузыря однородное, анэхогенное, патологические образования не визуализируются. Предстательная железа: контуры ровные, капсула утолщена до 3 мм, размер 52×48×42 мм (объем простаты — 52,4 см³), эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, гипозоногенных участков не выявлено. Отмечается умеренный внутривезикулярный рост. Объем остаточной мочи — 54 см³.

Учитывая жалобы, анамнез, данные объективного и клинического обследования, у пациента установлен диагноз: ДГПЖ. В1. Prostatae?

Для окончательного прогноза вероятности риска развития РПЖ для данного пациента мы произвели следующие расчеты:

$$Z = 66,0 - (21,64 \cdot 1) - (36,0 \cdot 1) - (56,0 \cdot 0,479) - (3,79 \cdot 1) = -22,25.$$

Таким образом, $2,71 - 22,25 = 1,86 \cdot 10 - 24 \approx 0$. Следовательно $P = 1/1 + 0 = 1,0$, а значит вероятность для данного больного попасть в группу больных РПЖ равна 100%.

Следовательно, пациенту показано выполнить биопсию предстательной железы. Ткань предстательной железы подвергли стандартной гистологической проводке, с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином.

Гистологическое заключение: выявлены железистые комплексы разного диаметра, почти вплотную примыкающие друг к другу. Наряду с железистыми структурами выявлены солидные разрастания опухолевых клеток (разрастание мелкоацинарной аденокарциномы (атипические клетки с мелкими центрально расположенными ядрышками)). Просветы ацинусов заполнены атипичными клетками, инфильтрирующими строму. Базальные клетки ацинусов отсутствуют (рис. 1). Гистологическая картина соответствует мелкоацинарной аденокарциноме предстательной железы по Глиссону 3(G3).

Пациент направлен для наблюдения и лечения в онкологический диспансер.

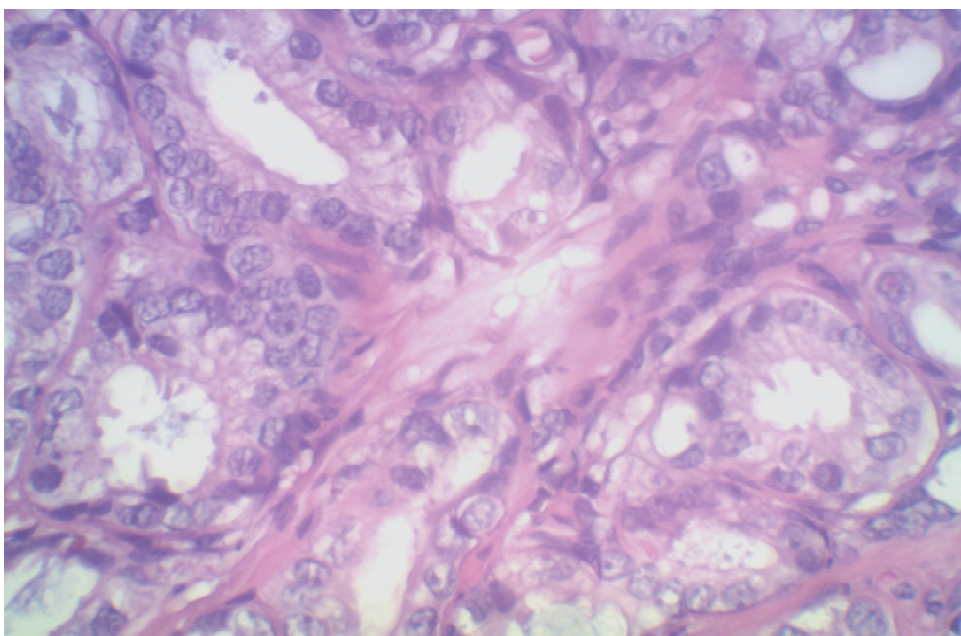


Рис. 1. Рак предстательной железы
(мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы, G3).
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Выводы. Математическая обработка клинических признаков РПЖ с применением дискриминантного уравнения и бинарной логической регрессии позволяет с точностью до 97,5% прогнозировать вероятность развития заболевания.

Комплексный анализ не только результатов клинического обследования пациентов (ПСА, ректальный осмотр, УЗИ), но и учет значимых факторов риска раз-

вития РПЖ (воспалительные заболевания почек и мочевого пузыря, группа крови, малоподвижный образ жизни, повышенная масса тела и т.д.) позволяет определить группу риска для конкретного пациента на амбулаторном этапе и выявить четкие показания для биопсии предстательной железы. Это поможет снизить частоту напрасных биопсий, а также уменьшить затраты на диагностику и лечение данной категории пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Баев А.А., Борисанов А.В., Васильева М.А. и др. Лучевая диагностика и терапия в урологии. Национальное руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011.
- [2] Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Сергеева Н.С. и др. Лабораторный индекс клинического стадирования — новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 1(5). С. 25—30.
- [3] Степанов С.О., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. и др. Методика трансперинеальной картирующей биопсии в диагностике рака предстательной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 1(5). С. 12—17.
- [4] Baade P.D., Youlten D.R., Cramb S.M. et al. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region // *Prostate Int.* 2013; 1(2): 47—58.
- [5] Bonekamp D., Jacobs M.A. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions // *Radiographics.* 2011; 31(3): 677—703.
- [6] Chappelow J., Bloch B.N., Rofsky N. Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information // *Med. Phys.* 2011;38:2005—2018.
- [7] Nafie S., Mellon J.K., Dormer J.P. et al. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men with PSA less than 20 ng ml⁻¹ // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 4: 1036—1038.

PROSTATE CANCER. PRINCIPLES OF EARLY DIAGNOSIS

A.A. Kostin¹, N.G. Kulchenko¹, A.O. Tolkachev²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²National medical research radiological center, Moscow, Russia

Among the main methods of examination of prostate cancer: finger rectal examination, PSA test, ultrasonography of prostate, none possesses enough specificity and sensitivity. In our research, we used special statistic and mathematic processing (multifactor analysis and binary logic regression) of main prostate cancer symptoms, which allows to suspect Prostate Cancer with 97% accuracy and also reduce the incidence of prostate biopsy. The article presents a clinical example of early diagnosis of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, early diagnostic, benignprostatic hyperplasia

REFERENCES

- [1] Baev A.A., Borisanov A.V., Vasil'eva M.A. et al. Radial diagnostics and therapy in urology. National leadership. Moskva: GOJeTAR-Media, 2011.

- [2] Kaprin A.D., Alekseev B.Ja., Sergeeva N.S. et al. Laboratory index of clinical staging — multiparameter new indicator for prostate cancer // *Oncology. Journal P. Herzen*. 2016. № 1(5). С. 25—30.
- [3] Stepanov S.O., Alekseev B.Ja., Kaprin A.D. et al. The methodology of the mapping transperineal biopsy in the diagnosis of prostate cancer // *Oncology. Journal P. Herzen*. 2016. № 1(5). С. 12—17.
- [4] Baade P.D., Youlten D.R., Cramb S.M. et al. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region // *Prostate Int*. 2013; 1(2): 47—58.
- [5] Bonekamp D., Jacobs M.A. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions // *Radiographics*. 2011; 31(3): 677—703.
- [6] Chappelow J., Bloch B.N., Rofsky N. Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information // *Med. Phys*. 2011;38:2005—2018.
- [7] Nafie S., Mellon J.K., Dormer J.P. et al. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men with PSA less than 20 ng ml⁻¹ // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014; 4: 1036—1038.