

Современные принципы ранней диагностики рака предстательной железы

Макеев Д.Г., Костин А.А., Кульченко Н.Г, Толкачев А.О.

□ *Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института
РУДН*

□ *Кафедра урологии, онкологии, радиологии ФПК Медицинского
института РУДН*

Научный руководитель: к.м.н. Кульченко Н.Г.

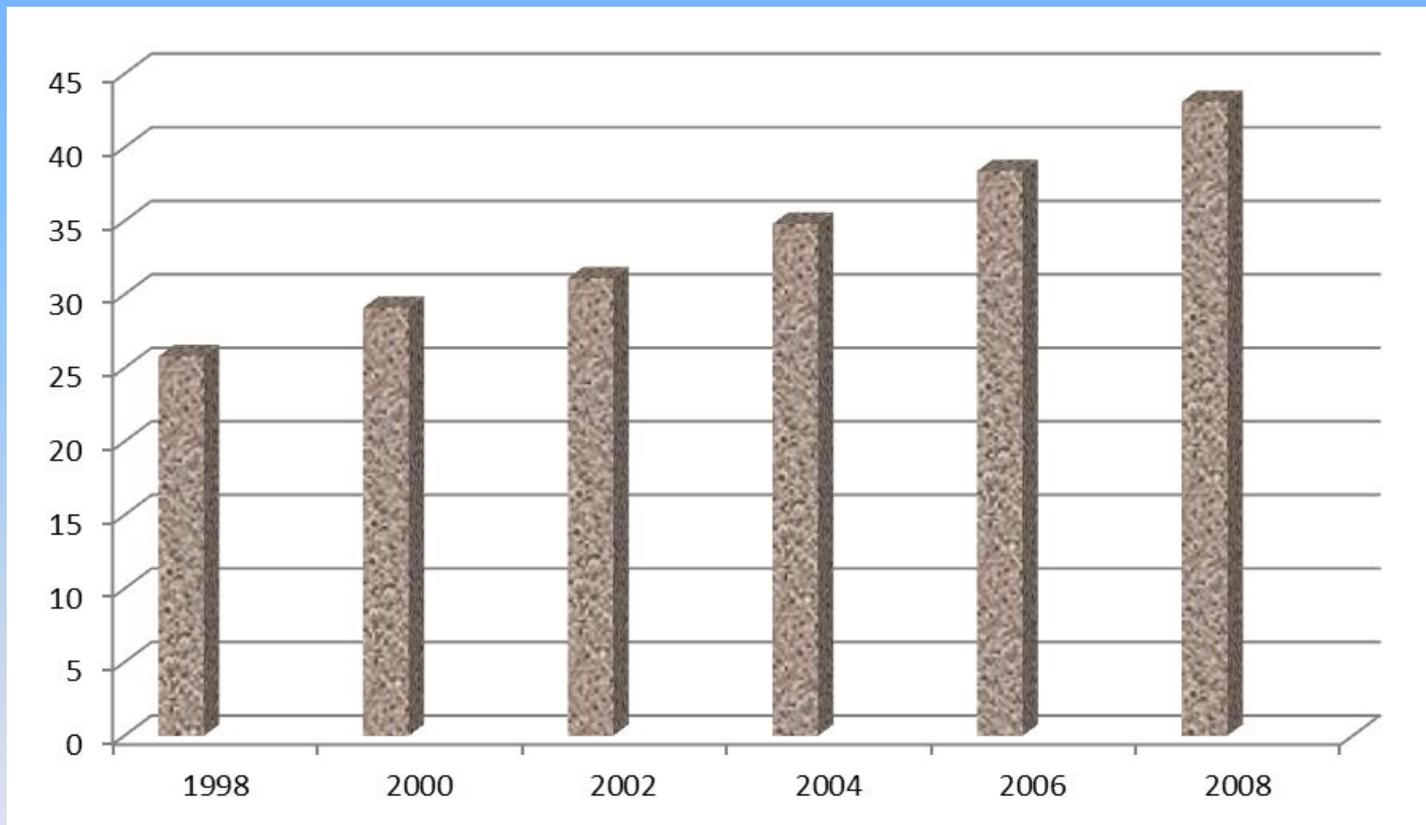
Актуальность проблемы

- Ежегодно в мире регистрируется более 550 000 новых случаев рака предстательной железы (РПЖ);
- В Америке РПЖ занимает второе место (28,5%) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин;
- В Европе РПЖ занимает второе место (22,8%) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин;
- У мужчин в Азиатско-Тихоокеанском регионе РПЖ занимает шестое место.

Roobol M.J., Schröder F.H., Hugosson J. et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group // World J. Urol. - 2012;30(2):149-55.

Baade P.D., Youlden D.R., Cramb S.M. et al. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region // Prostate Int. -2013; 1(2):

Распространенность РПЖ в России в 2000-2010 гг. (на 100 000 населения)



Диагностика РПЖ

- пальцевое ректальное исследование

(чувствительность 44-69%, специфичность 69-89%)

- определение уровня простат -
специфического антигена (ПСА)

(чувствительность 41-89%, специфичность 34-68%)

- трансректальное ультразвуковое
исследование простаты

(чувствительность 60-85%, специфичность 49-79%).

Цель исследования:

- Улучшить результаты ранней диагностики РПЖ на амбулаторном этапе

Дизайн исследования:

*Ретроспективн
ый анализ*



Материалы и методы:

- Возраст;
- Характер жалоб (резкое похудание, болезненное мочеиспускание, отвращение к пище, постоянная мышечная слабость, боль в промежности и над лобком, IPSS, QoL);
- Антропометрические параметры (вес, рост);
- Анамнез (травмы и операции на органах мочеполовой системы, вредные привычки, прием алкоголя, производственные вредности);
- Сопутствующая патология (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз, вирус простого герпеса, анемия, простатит, инфекционные заболевания почек, мочевого пузыря, мошонки);
- Группа крови и резус – фактор;
- Уровень простат –специфического антигена (ПСА);
- Пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- Признаки возрастного гипогонадизма (наличие волос на теле, наличие волос на голове, определение уровня общего тестостерона);
- Ультразвуковое исследование (объем простаты, объем остаточной мочи, гипер – и гипозэхогенные включения в предстательной железе).

Статистический анализ:

1. Стандартный пакет Статистика 6,0 (сравнение независимых выборок проводилось по критериям Стьюдента; качественные признаки с использованием таблиц сопряженности по критерию Пирсона; вероятность ошибочных заключений по уровню значимости $p \leq 0,05$)
2. Использование программы: «Общие модели дискриминантного анализа, GDA», т. е. многофакторный анализ;
3. Использование бинарной логистической регрессии.

Результаты исследования:

Признак		РПЖ (N=59)	ДГПЖ (N=63)	p
Возраст		61,1±14,4	68,6±9,6	0,0011
Антропометрические параметры	Вес (кг)	80,8±11,9	73,6±8,9	0,00021
	Рост (см)	175,5±6,5	175,6±5,5	0,940
Анамнез	Травмы и операции на органах мочеполовой системы	34 (57,6%)	16 (25,4%)	0,00026
	Вредные привычки	33 (55,9%)	50 (79,4)	0,0053
	Прием алкоголя	23 (39,0%)	12 (19,1%)	0,01498
	Производственные вредности	30 (50,9%)	26 (41,3%)	0,2885

Результаты исследования:

Признак		РПЖ (N=59)	ДГПЖ (N=63)	p
Характер жалоб	Резкое похудание	8 (13,6%)	9 (14,3%)	0,9078
	Отвращение к пище	4 (6,8%)	4 (6,4 %)	0,9236
	Постоянная мышечная слабость	53 (89,8%)	24 (38,1%)	0,000001
	Болезненное мочеиспускание	8 (13,6%)	15 (23,8%)	0,1480
	Боль в промежности и над лобком	6 (10,2%)	6 (9,5%)	0,904
	IPSS	5,97±2,52	10,95±3,15	0,000001
	QoL	2,41±0,62	2,67±0,62	0,0225
Признаки возрастного гипогонадизма	наличие волос на теле	10 (17,0%)	22 (34,9%)	0,0227
	наличие волос на голове	34 (57,6%)	42 (66,7%)	0,303
	объем талии			
	определение уровня общего тестостерона	621,6±189,9	551,4±180,2	0,0383
Сопутствующая патология	Сахарный диабет	6 (10,2%)	12 (19,1%)	0,163
	Гипертоническая болезнь	59 (100%)	61 (96,8%)	0,102
	ИБС	59 (100%)	61 (96,8%)	0,102
	Вирус простого герпеса	9 (15,3%)	14 (22,2%)	0,3235
	Анемия	13 (22,0%)	3 (4,8%)	0,0036
Заболевания органов мочеполовой системы	Почек	55 (93,2%)	11 (17,5%)	0,000001
	Мочевого пузыря	10 (17,0%)	18 (28,6%)	0,1247
	Органов мошонки	0	3 (4,8%)	0,0445
	Простатит	59 (100%)	63 (100%)	1,0

Результаты исследования:

Признак		РПЖ (N=59)	ДГПЖ (N=63)	p
Пальцевое ректальное исследование	Пальпируемая опухоль	53 (89,8%)	6 (9,5%)	0,000001
	Болезненность простаты при ректальном осмотре	42 (71,2%)	9 (14,3%)	0,000001
ПСА		23,0±17,4	5,5±6,4	0,000068
Ультразвуковое исследование предстательной железы	Объем простаты (см ³)	38,9±10,1	40,3±21,4	0,000155
	Объем остаточной мочи (см ³)	23,2±10,7	30,6±27,7	0,0023
	Камни в предстательной железе	0	11 (17,5%)	0,00008
	Гипер- и гипоехогенные включения	59 (100%)	63 (100%)	1,0
Группа крови	1 группа крови.	51 (86,5%)	11 (17,5%)	0,000001
	2 группа крови	7 (11,9%)	47 (73,1%)	0,0001
	3 группа крови	0	2 (3,1%)	0,08
	4 группа крови	1 (1,6%)	3 (6,3%)	0,14
Резус-фактор	Положительный	55 (93,2%)	62 (98,5%)	0,05
	Отрицательный	4 (6,8%)	1 (1,5%)	0,0147

Результаты исследования многофакторного анализа:

*Из выделенных
10 факторов,
объединяющих
30 признаков*

5 наиболее информативных признаков, использованных в последующем для определения развития РПЖ:

1. воспалительные заболевания почек
2. воспалительные заболевания мочевого пузыря
3. повышение уровня ПСА крови
4. группа крови
5. избыточный вес больного.

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

Информативность признаков включенных в бинарную логистическую регрессию прогнозирования развития РПЖ

Симптомы (признаки) (X_i)		Вес признака (W_i)	Информативность по критерию Фишера
1	Инфекционные заболевания	-21,64	163,8 (I)
2	Уровень ПСА	-1,0	119,1 (II)
3	Уровень креатинина	-0,479	91,7 (III)
4	Мышечная слабость	-3,79	90,3 (IV)
Константа		66,0	

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

$$P=1/1+eZ,$$

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 ДГПЖ код соответственно равен 0);
- значение Z необходимо рассчитать по дополнительной формуле:

$$Z=66,0-21,64 \times \text{Пр1} -1,0 \times \text{Пр2}-0,479 \times \text{Пр3} - 3,79 \times \text{Пр4},$$

где:

Пр1 - инфекционные заболевания

Пр2 - уровень ПСА

Пр3 - уровень креатинина

Пр4 - мышечная слабость

Клинический пример 1:

Пациент,
66 лет

- жалобами на затрудненное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание,
- ноктурия до 1-2 раза,
- боль в промежности тянущего характера,
- мышечную слабость,
- снижение массы тела за последний год на 8 кг.
- В анамнезе МКБ. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии,
- При ректальном осмотре: простата увеличена в размерах в 2 раза, плотной консистенции, определяется умеренная болезненность, очагов уплотнения не определяется, срединная борозда сглажена.
- Лабораторные показатели(: Гемоглобин - 109 г/л; лейкоциты - $9,3 \times 10^9$ /л)
- ПСА 36 нг/л.
- IPSS - 18 баллов, оценка качества жизни (QoL) - 4 балла.
- Урофлоуметрия: время мочеиспускания- 65с., Q_{max} - 7,5 мл/с .
- УЗИ предстательной железы (трансабдоминально): предстательная железа: контуры ровные, капсула утолщена до 3 мм, объем простаты – $52,4 \text{ см}^3$, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, гипозоногенных участков не выявлено. Отмечается умеренный внутрипузырный рост. Объем остаточной мочи – 54 см^3 .

Клинический случай 1:

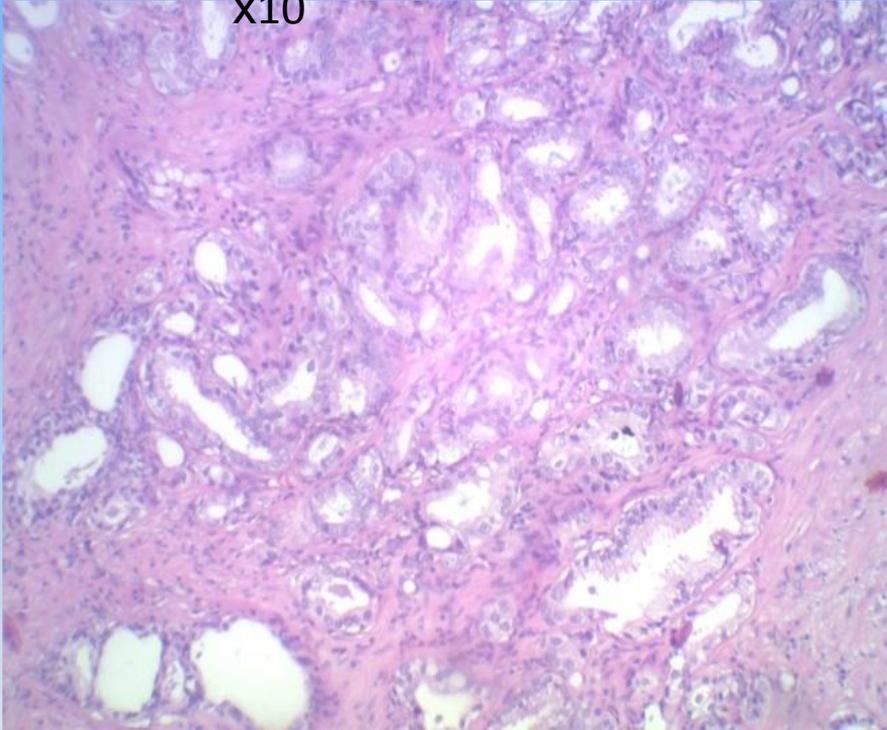
Диагноз: *ДГПЖ. Vl. Prostatae?*

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

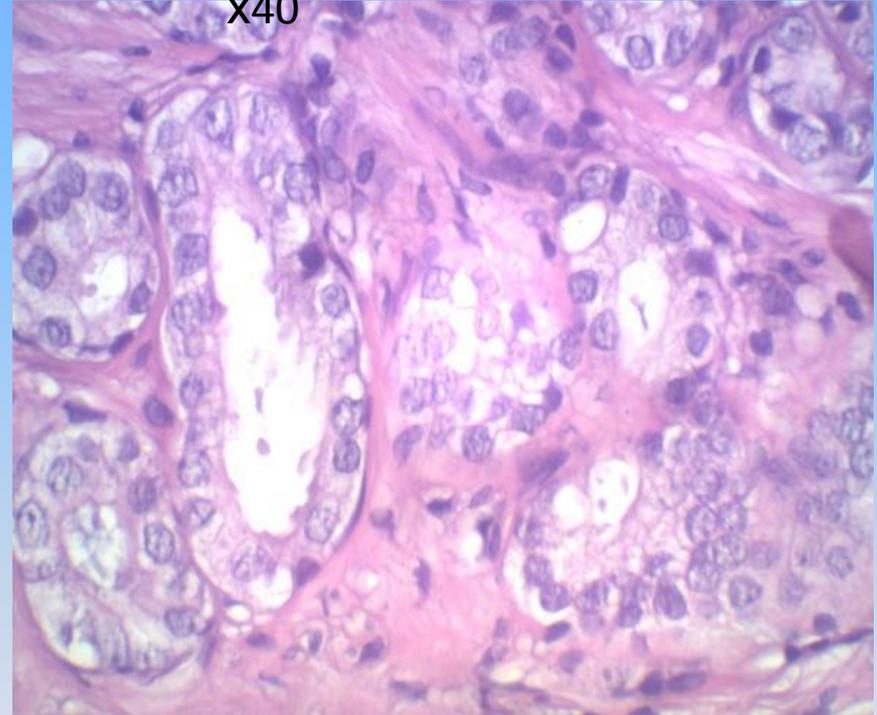
- Таким образом $2,71-22,25=1,86 \times 10^{-24} \approx 0$.
- Следовательно $P=1/1+0=1,0$, а значит вероятность для данного больного попасть в группу больных РПЖ равна 100%.

Клинический случай 1:

Увеличение
x10



Увеличение
x40



мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы G7.

Клинический пример 2:

Пациент,
57 лет

- жалобами на затрудненное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание,
- ноктурия до 3 раз,
- в анамнезе хронический простатит,
- При ректальном осмотре: простата увеличена в размерах в 2 раза, туго-эластической консистенции, безболезненная, очагов уплотнения не определяется, срединная борозда сглажена.
- Лабораторные показатели(: Гемоглобин - 145 г/л; лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л)
- ПСА 4,2 нг/л.
- IPSS - 18 баллов, оценка качества жизни (QoL) - 5 балла.
- Урофлоуметрия: время мочеиспускания- 63с., Q_{max} - 8,0 мл/с .
- УЗИ предстательной железы (трансабдоминально): предстательная железа: контуры ровные, объем простаты – 46,8 см³, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, гипоэхогенных участков не выявлено, в парауретральной зоне единичные гиперэхогенные участки диаметром 3 мм, дающие акустическую тень (кальцинаты). Отмечается умеренный внутрипузырный рост. Объем остаточной мочи – 76 см³.

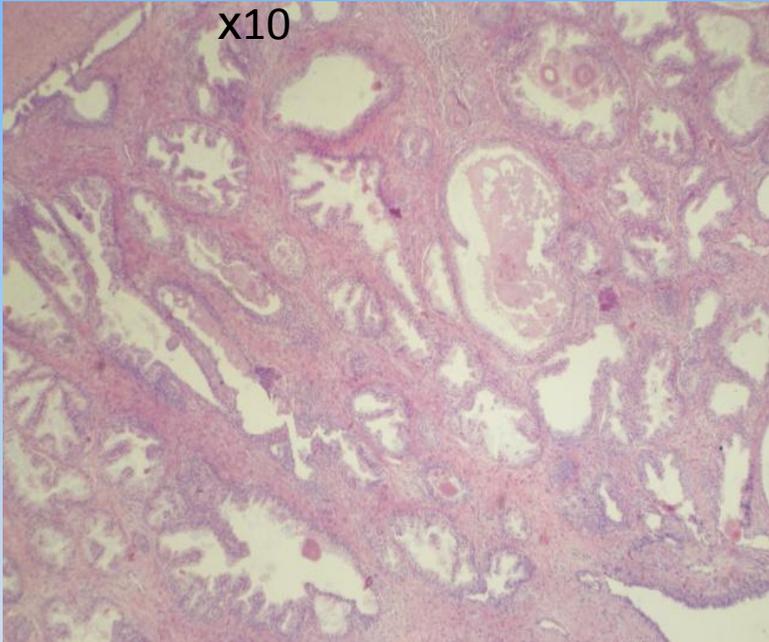
Клинический случай 2: Диагноз: ДГПЖ. *Vl. Prostatae*?

$$Z=66,0-(21,64 \times 1)-(4,2 \times 1)-(86,0 \times 0,479)-(3,79 \times 0) \approx 0,47.$$

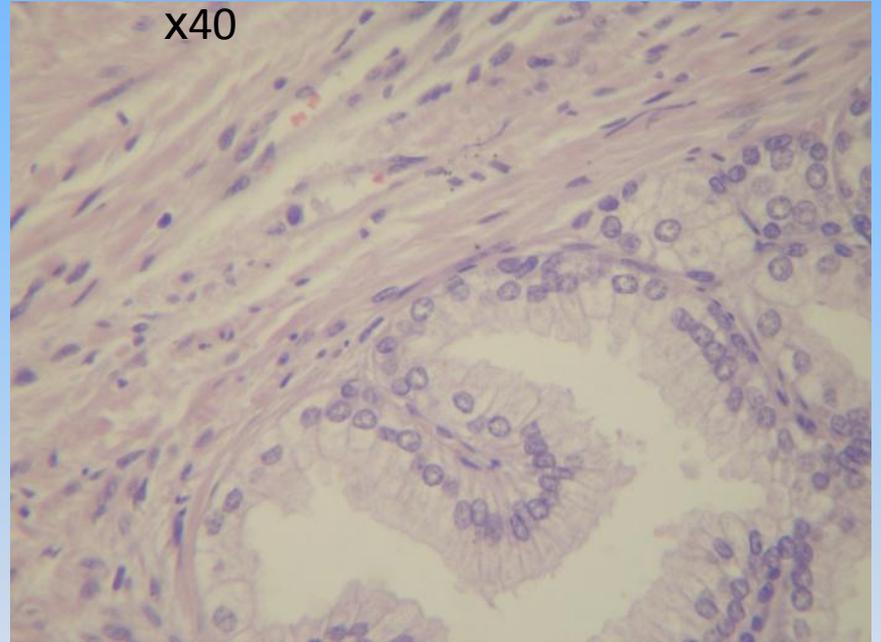
- Таким образом $P=1/1+2,710,47=0,384$,
- Следовательно для данного больного вероятность попадания в группу больных РПЖ равна 38,4%.

Клинический случай 2:

Увеличение
x10



Увеличение
x40



ДГПЖ. Железисто-фиброзная форма, ПИН 2

Выводы:

1. Бинарная логическая регрессия (математическая обработка клинических признаков болезни) у пациентов с подозрением на РПЖ обладает высокой специфичностью (97,5%).
2. Данный метод статистической обработки позволяет выбрать из множества признаков конкретного пациента для выполнения биопсии предстательной железы и тем самым, снизить частоту напрасных биопсий.
3. Данный стратегический подход позволяет определить группы больных с высоким или низким риском развития РПЖ, что в свою очередь позволяет снизить затраты на диагностику и лечение данной категории пациентов.