

Оценка риска рака предстательной железы с использованием различных калькуляторов

Е.В. Дарий¹, Т.Н. Гарманова², Д.А. Бедретдинова²
¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ,
²ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В исследовании оценена информативность применения калькуляторов European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) и Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) для уточнения степени риска рака предстательной железы (РПЖ) и определения показаний к биопсии предстательной железы. Ретроспективно анализировались данные обследования 109 пациентов в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст $62 \pm 7,8$ года), у которых был выявлен повышенный уровень простатического специфического антигена (ПСА) и которым проводилось первое скрининговое обследование для выявления РПЖ в период с 1992 по 2008 г. У всех пациентов наряду с определением уровня ПСА проводилось пальцевое ректальное исследование и трансректальное УЗИ, а также биопсия простаты с гистологическим исследованием. Доказана высокая информативность использования обоих калькуляторов для прогнозирования вероятности наличия РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, калькуляторы расчета риска.

The preset study had the aim to assess informativity level of calculators - European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) - for determining risk factors of prostatic cancer (PC) and indications for prostatic gland biopsy. Research findings taken from 109 patients aged 37-79 (average 62 ± 7.8) who had increased levels of prostatic specific antigen (PSA) and who had the first screening examination from 1992 till 2008 for revealing prostatic cancer, have been analyzed retrospectively. All patients had digital rectal examination and transrectal ultrasound examination in addition to PSA level examination. They also had prostatic gland biopsy with histological analysis. High effectiveness of both calculators for prognosing PC presence has been proven in the study.

Key words: prostatic cancer, calculators for determining risk factors.

Скрининг рака простаты на основании уровня простатспецифического антигена (ПСА) более 3-4 нг/мл имеет низкую специфичность. Это ведет к выполнению ненужных биопсий и гипердиагностике рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ПСА ниже определенного уровня [1]. Для помощи врачам клинической практики в определении показаний к биопсии и снижения количества ненужных биопсий был разработан калькулятор оценки вероятности положительного результата биопсии предстательной железы [2, 3]. В калькуляторе используется математическая модель, полученная в результате сопоставления реальных результатов биопсии и предоперационных данных и позволяющая прогнозировать вероятность наличия РПЖ в зависимости от исходных параметров. Калькуляторы риска улучшают диагностику РПЖ путем сочетания нескольких потенциальных факторов риска [4]. Согласно ранее проведенным исследованиям, при риске РПЖ, определенном с применением калькулятора, вероятность пропустить рак составляет менее 10% и выполнить неоправданную биопсию – 1:9, при риске выше 40% – 3:2. М. Roobol показала, что применение калькулятора риска позволяет снизить количество биопсий на 33% [1]. Использование другой модели позволяет снизить количество биопсий на 57% [3]. В Европейском рандомизированном исследовании скрининга рака простаты на основании мультивариантного логистического регрессионного анализа был разработан ERSPC калькулятор риска рака простаты. Калькулятор опирается на данные 3624 биопсий у мужчин в возрасте 55-75 лет. Все мужчины были обследованы в период с 1993 по 2000 г. Показаниями для выполнения биопсии предстательной железы были уровень ПСА ≥ 4 нг/мл и/или изменения по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ) или трансректального УЗИ (ТРУЗИ) (1993-1996 гг.), а с 1997 г. – только уровень ПСА ≥ 3 нг/мл [9]. Вероятность наличия рака простаты оценивали

в зависимости от исходных значений ПСА, результатов ректального исследования, ТРУЗИ и объема простаты. Этот калькулятор имеет 6 уровней (на основании 6 разных логистических регрессионных анализов) и представлен в интернете (www.prostatecancer-riskcalculator.com) [1].

Второй уровень калькулятора учитывает только значение ПСА. Третий уровень определяет вероятность положительной биопсии предстательной железы у мужчин, ранее не проходивших скринингового обследования. Помимо значения ПСА, этот уровень учитывает данные ПРИ и ТРУЗИ, т.е. наличие гипоехогенных очагов и объем простаты [5]. Каждый из этих параметров имеет независимое прогностическое значение для риска наличия рака простаты по данным биопсии.

Четвертый уровень калькулятора основан на данных выполненных биопсий у 10 890 мужчин, которым ранее проводился скрининг. Уровень ПСА у этих пациентов был < 4 нг/мл, и им не выполнялась биопсия. У 1921 из них биопсия была выполнена через 4 года после увеличения уровня ПСА ≥ 3 нг/мл, рак простаты был выявлен у 430 мужчин (положительная прогностическая значимость 22,4%).

Калькулятор пятого уровня основан на данных выполнения биопсии у 989 мужчин, которым ранее проводился скрининг и рак простаты не был обнаружен. Этим пациентам повторно выполнялась биопсия через 4 года при уровне ПСА ≥ 3 нг/мл, рак простаты был обнаружен у 120 пациентов (положительная прогностическая значимость 12,1%).

Таким образом, выбор уровня калькулятора зависит от наличия в анамнезе у пациента ранее проводимого скрининга и выполненных биопсий простаты.

В исследовании Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) был разработан калькулятор риска РПЖ, в который включены такие показатели, как возраст, раса, уровень ПСА, данные ПРИ, семейный анамнез и дан-

ные предшествующей биопсии [6].

Цель исследования – ретроспективная оценка риска РПЖ с использованием калькуляторов ERSPC и PCPT у лиц, наблюдаемых в поликлинике.

Материалы и методы

Анализировались данные амбулаторного обследования больных за период с 2008 по 2011 г. в ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ. Оценивали следующие показатели: уровень ПСА, наличие изменений предстательной железы по данным ПРИ и ТРУЗИ, объем простаты по данным ТРУЗИ.

В исследование включены 109 пациентов в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст $62 \pm 7,8$ года), которым проводилось первое скрининговое обследование в период с 1992 по 2008 г. Все пациенты обратились в поликлинику с симптомами нижних мочевых путей, и по данным проводимого обследования у всех был заподозрен РПЖ. Уровень ПСА у лиц, включенных в исследование, составлял ≥ 3 нг/мл. Показаниями для выполнения биопсии был уровень ПСА ≥ 4 нг/мл или ПСА 3–3,9 нг/мл при наличии изменений по данным ПРИ или ТРУЗИ (период 1992–1998 гг.).

В качестве «золотого стандарта» применялся инвазивный метод диагностики – гистологическое исследование ткани простаты, полученной при 12-точечной биопсии. Все данные использовали для оценки риска наличия РПЖ с помощью калькуляторов PCPT и ERSPC. Расчетные данные сравнивали с «золотым стандартом». Кроме того, была построена ROC-кривая для оценки прогностического уровня данных калькуляторов.

Статистическая обработка материалов исследования

Для оценки эффективности применения калькулятора в клинической практике определяли калибровку и дискриминацию данных калькуляторов риска РПЖ. Калибровка – процент совпадений предполагаемых и полученных логистических регрессионных моделей. Это позволило увидеть, были ли предполагаемые результаты, т.е. рассчитанная вероятность наличия РПЖ, систематически выше или ниже полученных результатов по данным биопсии.

Клиническая значимость оценивалась с помощью анализа кривых принятых решений. Этот анализ позволяет определить совокупную пользу модели калькулятора путем суммирования пользы (подтвержденные положительные результаты биопсии) и вреда (ложноположительные предположительные результаты биопсии). Последний также оценивался как фактор относительного вреда пропущенного РПЖ по отношению к выполненным биопсиям простаты, т.е. количество биопсий, которые можно было не выполнять. В дальнейшем была проведена оценка уменьшения количества биопсий на основании уровня ПСА 3 нг/мл с учетом количества и процента незначимого (индекс Глисона ≤ 6) и значимого РПЖ (индекс Глисона > 6 и/или метастазы).

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности калькуляторов рассчитали вероятность наличия РПЖ у каждого пациента в зависимости от исходных данных (табл. 1). Статистический анализ был проведен по 98 наблюдениям после исключения пациентов из-за отсутствия некоторых

Таблица 1

Частота выявления признаков заболевания с помощью различных диагностических методов

Методы	Да		Нет	
	абс.	%	абс.	%
Патологические признаки по данным ПРИ	51	52,04	47	47,96
Патологические признаки по данным УЗИ	48	48,98	50	51,02
РПЖ, подтвержденный результатами гистологического исследования	44	44,90	54	55,10

Таблица 2

Распределение уровня ПСА, объема простаты и возраста обследованных пациентов

Параметр	mean	stdev	median	min	max
ПСА, мг/мл	13,25	50,97	6,3	0,6	500
Объем простаты, мл	47,26	18,76	42,0	23,0	98,0
Возраст, годы	62,46	7,45	62	42	79

данных. В данной выборке средний возраст составил $62,46 \pm 7,45$ года, средний объем простаты – $47,26 \pm 18,76$ мл (медиана 42 мл). Средний уровень ПСА был 13,25 мг/мл; медиана – 6,3 мг/мл. После графического анализа гистограммы мы заключили, что уровень ПСА и объем простаты в группе распределены ненормально, в то время как по возрасту распределение пациентов нормально, что подтверждено сравнением медианы и среднего значения этих переменных (табл. 2). У 51 (52,04%) пациента были патологические изменения по данным ПРИ и у 48 (48,98%) – по данным ТРУЗИ. По данным гистологического исследования рак простаты был подтвержден у 44 (44,9%) пациентов. Графическое представление риска рака простаты, полученного с помощью калькуляторов PCPT и ERSPC, и его сопоставление с данными биопсии показали большую прогностическую значимость обоих калькуляторов. В двух моделях логистической регрессии с использованием полученного количества случаев РПЖ в качестве зависимой переменной и полученного с помощью калькулятора риска РПЖ как независимой переменной показано, что оба калькулятора имеют высокий уровень прогнозирования ($p < 0,0001$). Объективно прогностическая значимость калькулятора определяется при построении ROC кривой, расчет площади под которой (AUC) отражает значимость калькулятора, калькулятор является наиболее прогностически значимым при приближении этого показателя к 1. Таким образом, расчетные показатели AUC 0,787 для калькулятора PCPT и 0,847 для калькулятора ERSP свидетельствуют о более высокой прогностической значимости калькулятора ERSP.

Клиническая эффективность, как показано на оси у калькулятора риска РПЖ уровня 3, была наибольшей по сравнению с использованием для прогнозирования только уровня ПСА или же выполнения биопсий у всех мужчин.

При уровне вероятности РПЖ меньше 12,5% по данным калькулятора и уровне ПСА менее 3 нг/мл можно

было бы не выполнять 35 биопсий, т.е. снизить количество выполненных биопсий простаты на 32%. Ценой такого уменьшения является 2 не диагностированных случая рака простаты с индексом Глисона > 6 .

Оценка риска наличия РПЖ у пациента необходима для грамотного консультирования пациента и принятия доказательно обоснованного решения. В связи с тем что использование уровня ПСА имеет низкую специфичность, а ПРИ — недостаточную чувствительность, алгоритмы, учитывающие многие показатели, помогают принять решение о выполнении биопсии простаты.

Использование уровня ПСА и других факторов, влияющих на вероятность наличия РПЖ, инициировало разработку мультивариантных калькуляторов риска РПЖ, которые необходимы для индивидуального определения риска РПЖ и решения вопроса о биопсии. Целесообразность применения калькуляторов оценки риска РПЖ у пациентов активно обсуждается также в свете выделения «клинически незначимого» РПЖ и возможности его активного наблюдения. В настоящее время выделяют различные группы риска РПЖ, в связи с чем в некоторых центрах начались исследования по выделению группы пациентов с низким риском прогрессии РПЖ. Таким пациентам предлагается динамическое наблюдение с отсроченной терапией, что, по предварительным данным, не ухудшает эффективность лечения и не увеличивает смертность от рака, но улучшает их качество жизни. При этом установлено, что лишь определенным пациентам требуется проводить лечение по результатам динамического наблюдения [7]. Однако, помимо выявления и оценки «клинически незначимого» РПЖ, важное значение имеет необходимость выполнения биопсии при повышении уровня ПСА или изменениях по данным ТРУЗИ. Прогнозирование вероятности наличия РПЖ позволяет избежать излишних биопсий, тем самым снизить гипердиагностику РПЖ, в том числе и в группе пациентов, которым не показано активное лечение РПЖ.

Прогностические модели оценки риска РПЖ различаются, так как в них используются различные факторы риска, кроме уровня ПСА, а также из-за специфичности изучаемой когорты пациентов [2]. Перед клиническим применением таких моделей требуется проведение внешней валидации. Существуют разные модели прогнозирования РПЖ по данным биопсии. AUC этих моделей варьирует от 0,66 до 0,84 [6].

В первичных исследованиях показатель AUC для калькулятора PCPT в отношении всех РПЖ и РПЖ высокого риска составил 70,2 и 69,8%. В связи с высокой доступностью данного калькулятора, в том числе и в интернете, его применение стало достаточно широким, хотя уровень дискриминации его лишь немного выше, чем использование только уровня ПСА для прогноза [6]. Исследования когорт SABOR и Johns Hopkins показали AUC по прогнозированию РПЖ 65,5 и 66,7% соответственно [8, 9]. В исследовании группы SABOR не было улучшения прогностической значимости в AUC по сравнению с оценкой риска на основании уровня ПСА [3], тогда как Hernandez в госпитале Johns Hopkins отметил небольшое преобладание прогностической значимости калькулятора в отношении ПСА (61,9 против 66,7%, $p < 0,001$). В недавно опубликованном исследовании, в которое были включены 3482 мужчины,

AUC калькулятора PCPT в прогнозировании общего и высокого риска РПЖ составили 57 и 60%, что выше прогностической значимости только уровня ПСА (AUC 52,2 и 55,5%) [10]. Было показано, что при низком риске наличия РПЖ частота его недооценивается, тогда как при высоком риске РПЖ отмечается гипердиагностика. В нашем исследовании модель обоих калькуляторов хорошо дискриминировала между мужчинами с РПЖ и без него, AUC составила 0,787 для PCPT и 0,847 для ERSPC калькуляторов соответственно.

Более того, определение пользы калькулятора, как показывает кривая принятия решения, подтверждает, что эти калькуляторы можно использовать при принятии решения относительно выполнения биопсии у ранее не обследованных пациентов, которым следует проводить скрининг на РПЖ на основании данных определения уровня ПСА. Анализ именно клинической значимости модели дает более научно обоснованное представление о прогностической значимости модели или номограммы, чем калибровка или дискриминация [3]. В нашем исследовании клиническая значимость калькулятора риска РПЖ была значительно выше только значимости уровня ПСА. Другим методом валидации модели является сравнение результатов использования модели в различных выборках, что можно интерпретировать более однозначно. Ограничением оценки прогностической значимости калькулятора может быть тот факт, что всем пациентам выполняли 12-точечную биопсию. В некоторых исследованиях сообщается о том, что при выполнении более чем 6-точечной биопсии, например 8- или 12-точечной, может увеличить частоту выявления РПЖ в клинической практике [11-15]. Возможным недостатком этого подхода является гипердиагностика не только клинически значимого РПЖ, но также и клинически незначимого РПЖ. F. Schroder (2010) пришел к выводу, что более агрессивный РПЖ, который не диагностируется при первичном обращении, можно диагностировать на стадии возможной излечения при выполнении латерализованной 6-точечной биопсии в повторном скрининге через 4 года. Тем не менее остается вопрос, нужны ли расширенные биопсии при повторном скрининге РПЖ [4].

Возможными ограничениями нашего исследования являются его ретроспективность и недостаточное число больных, что не позволяет сформировать полностью репрезентативную выборку по отношению к населению РФ.

Со времени начала проведения скрининга с использованием ПСА отмечается значительное увеличение случаев РПЖ, локализованного, низкой степени риска. Становится необходимой оценка совокупности всех факторов, определяющих риск наличия РПЖ, что может быть осуществлено с помощью мультивариантного регрессионного анализа с применением калькуляторов расчета риска [13].

Заключение

В настоящем исследовании у группы мужчин российской популяции валидизированы PCPT и ERSPC калькуляторы риска РПЖ, которые предназначены для прогнозирования вероятности получения позитивных результатов биопсии предстательной железы у пациентов, ранее не подвергавшихся скринингу РПЖ.

Однако для подтверждения полученных результатов и возможности их использования в других клинических ситуациях необходимо проведение более широкоформатных исследований.

Литература

1. Roobol M.J., Steyerberg E.W., Kranse R. et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2010;57:79–85.
2. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Suardi N. et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:4400–7.
3. Vickers A., Cronin A., Roobol M. et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a fourkallikrein panel: an independent replication. *J. Clin. Oncol.* 2010;29:66–70.
4. Schroder F., Kattan M.W. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur. Urol.* 2008;54:274–90.
5. Kranse R., Roobol M., Schroder F.H. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate* 2008;68:1674–80.
6. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2006;98:529–34.
7. Dall'Era M.A., Cooperberg M.R., Chan J.M. et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 1650–1659.
8. Hernandez D.J., Han M., Humphreys E.B. et al. Predicting the outcome of prostate biopsy: comparison of a novel logistic regression-based model, the prostate cancer risk calculator, and prostate-specific antigen level alone. *BJU Int.* 2009; 103: 609.
9. Parekh D.J., Ankerst D.P., Higgins B.A. et al. External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population. *Urology.* 2006; 68: 1152.
10. Schroder F.H., van den Bergh R.C., Wolters T. et al. Eleven-year outcome of patients with prostate cancers diagnosed during screening after initial negative sextant biopsies. *Eur. Urol.* 2010;57:256–66.
11. Presti Jr. J.C., Chang J.J., Bhargava V. et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J. Urol.* 2000;163:163–6 (discussion 166–7).
12. Siu W., Dunn R.L., Shah R.B. et al. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. *J. Urol.* 2005;174:505–9.
13. Chun F.K., Briganti A., Graefen M. et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur. Urol.* 2007;52:436–44.
14. de la Taille A., Antiphon P., Salomon L. et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology.* 2003;61:1181–6.
15. Eskicorapci S.Y., Baydar D.E., Akbal C. et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2004;45:444–9.