

Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы

Н.С. Сергеева^{1,2}, Т.Е. Скачкова², Б.Я. Алексеев¹, Е.Ф. Юрков³,
С.А. Пирогов³, В.Г. Гитис³, Н.В. Маршутина¹, А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук»;
Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1

Контакты: Татьяна Евгеньевна Скачкова adora.wh@gmail.com

В сыворотке крови 336 первичных больных раком предстательной железы (РПЖ) с исходным уровнем общего простатического специфического антигена (общПСА) < 30,0 нг/мл исследованы показатели свободного ПСА (свПСА), [-2]проПСА, определены %свПСА, %[-2]проПСА, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП) и новый показатель ВИЗГ, рассчитанный на базе лабораторных анализов с учетом возраста, стадии T и индекса Глисона по результатам биопсии. Полученные данные сопоставлены со стадией опухолевого процесса (pTNM) и степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона в соответствии с окончательным гистологическим заключением после проведения простатэктомии. Показано, что ВИЗГ имеет статистически достоверное преимущество перед ПСА-ассоциированными маркерами в дифференцировке клинически значимых подгрупп РПЖ: pT2c/pT3a/pT3b; локализованный индолентный РПЖ/локализованный агрессивный/местно-распространенный/РПЖ с регионарными метастазами; сумма баллов по шкале Глисона 5–6/7(3 + 4)/7(4 + 3).

Ключевые слова: индолентный и агрессивный рак предстательной железы, простатический специфический антиген, общПСА, свПСА, [-2]проПСА, индекс здоровья предстательной железы

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103

APHIG: a new multiparameter index for prostate cancer

N.S. Sergeeva^{1,2}, T.E. Skachkova², B.Ya. Alekseev¹, E.F. Yurkov³, S.A. Pirogov³, V.G. Gitis³, N.V. Marshutina¹, A.D. Kaprin¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center,
Ministry of Health of Russia; 3 ^{2nd} Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences;
Build 1, 19 Bol'shoy Karetny Pereulok, Moscow 127051, Russia

Serum of 336 patients with primary prostate cancer (PC) with baseline total prostate-specific antigen level (totPSA) < 30.0 ng/ml was tested for free PSA (freePSA) and [-2]proPSA; %freePSA, %[-2]proPSA, prostate health index (phi), and a new index APHIG calculated using lab tests and taking into account age, T stage and Gleason score from biopsy were evaluated. Obtained data was compared to tumor stage (pTNM) and malignancy grade according to the Gleason score based on the final histological report after prostatectomy. APHIG has statistically significant benefits compared to PSA-associated markers for differentiation of clinically significant subgroups of PC: pT2c/pT3a/pT3b; local indolent PC/local aggressive/locally advanced/PC with regional metastases; total Gleason score 5–6/7(3 + 4)/7(4 + 3).

Key words: indolent and aggressive prostate cancer, prostate-specific antigen, totPSA, freePSA, [-2]proPSA, prostate health index

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин в мире. После введения в клиническую практику серологических анализов на общий проста-

тический специфический антиген (общПСА) и его изоформ (свободный ПСА (свПСА) и [-2]проПСА) и индекса здоровья предстательной железы (ИЗП) на их базе выявляемость РПЖ значительно возросла, причем на ранних стадиях опухолевого процесса [1, 2]. Однако

сформировался ряд проблем в диагностике РПЖ, в частности оценка стадии опухолевого процесса.

По итогам ретроспективных исследований дооперационная гипердиагностика (когда выставленная до операции стадия РПЖ выше, чем идентифицированная по окончательному гистологическому заключению) встречается в 30–45 % случаев [3], гиподиагностика – в 10–15 % [4, 5]. Соответственно больные с индолентными формами РПЖ получали избыточное лечение с затруднением последующей трудовой и социальной реабилитации и потерей качества жизни в целом. При дооперационной недооценке степени агрессивности опухолевого процесса объем первичных лечебных мероприятий, в том числе оперативного вмешательства, был недостаточен, с высокой вероятностью развития рецидива заболевания. Таким образом, правильное дооперационное стадирование РПЖ является одной из важнейших и актуальных задач в современной онкоурологии. Перспективным в решении этой проблемы остается дальнейшее изучение различных изоформ ПСА и разработка новых диагностических алгоритмов на их основе.

Цель исследования – разработка мультипараметрического алгоритма, основанного на клинико-лабораторных данных (включая различные изоформы ПСА) и направленного на улучшение дооперационного стадирования РПЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 344 первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнями ПСА < 30 нг/мл по калибровке Всемирной организации здравоохранения (ARCHITECT i1000SR, Abbott, США), которым в МНИОИ им. П.А. Герцена была выполнена радикальная простатэктомия. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 0,4$ (41–85) года. Большинство больных РПЖ были в возрасте 61–70 лет – 53,8 % и 51–60 лет – 29,4 %; мужчин в возрасте ≤ 50 лет оказалось 4,7 %, > 70 лет – 12,2 %.

Дооперационные данные о пациентах включали: степень дифференцировки опухолевой ткани по результатам биопсии (6–12 точек) согласно шкале Глисона, лабораторные параметры (сывороточные уровни общПСА, свПСА, [-2]проПСА), классификацию опухоли TNM по результатам клинического обследования, возраст. После операции пациенты были охарактеризованы по рTNM-классификации опухолевого процесса [6], включая оценку агрессивности опухоли по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением после простатэктомии.

Стадию T1 имели 40 (12 %) пациентов, T2 – 237 (69 %), T3 – 67 (19 %). После операции стадия T1–T2 оказалась недостаточной в 30 % наблюдений (у 84 больных из 277 стадия была изменена на рT3), стадия T3 – избыточной в 25 % случаях (у 17 пациентов из 67 была выставлена стадия рT2). После операции до-

Таблица 1. Распределение пациентов по объему поражения опухолевым процессом предстательной железы (T и pT)

Table 1. Patient distribution by stage of prostate cancer (T and pT)

Стадия T T stage	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Стадия pT pT stage	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
T1	40 (11,6)	–	–
T2, в том числе: T2, including: T2a–b T2c	237 (68,9) 111 (32,3) 126 (36,6)	pT2, в том числе: pT2, including: pT2a–b pT2c	210 (61,0) 16 (4,6) 194 (56,4)
T3, в том числе: T3, including: T3a T3b	67 (19,5) 38 (11,0) 29 (8,5)	pT3, в том числе: pT3, including: pT3a pT3b	134 (39,0) 67 (19,5) 67 (19,5)

Таблица 2. Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли по шкале Глисона в соответствии с окончательным гистологическим заключением

Table 2. Patient distribution by tumor malignancy according to the Gleason score based on the final histological report after prostatectomy

Сумма 2 показателей по шкале Глисона Gleason score as a sum of 2 grades	По данным биопсии, n (%) Based on biopsy data, n (%)	После операции, n (%) After surgery, n (%)
3	2 (0,6)	1 (0,3)
4	4 (1,2)	3 (0,9)
5	33 (9,6)	24 (7,0)
6	169 (49,1)	124 (36,0)
7, в том числе: 7, including: 7 (3 + 4) 7 (4 + 3)	110 (32,0) 65 (18,9) 42 (12,2)	159 (46,2) 95 (27,6) 55 (16,0)
8	18 (5,2)	19 (5,5)
9	8 (2,3)	14 (4,1)

минантную группу составили пациенты с РПЖ рT2 (61,0 %), включая 56,4 % больных с рT2c. У 134 (39,0 %) больных РПЖ опухоли соответствовали стадии рT3 (рT3a – 19,5 %, рT3b – 19,5 %) (табл. 1).

Распределение больных РПЖ по степени злокачественности опухоли по шкале Глисона представлено в табл. 2. Согласно гистологическому исследованию

биопсийного материала из всей выборки 208 (60 %) пациентов имели высокодифференцированный РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 6), у 110 (32 %) больных индекс Глисона был равен 7, у 26 (8 %) – ≥ 8 . По результатам патоморфологического исследования доля пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона (с индексом Глисона ≤ 6) снизилась до 43,9 %. Индекс Глисона 7 зарегистрирован у большего числа больных, чем до операции – в 46,2 % наблюдений. Самой малочисленной (9,6 %) была группа с индексом Глисона 8–9. Таким образом, после операции у 43,8 % (91 из 208) пациентов с индексом Глисона по данным биопсии ≤ 6 диагностировали высокую степень злокачественности опухоли (≥ 7), при этом у 5,1 % (7 из 136) больных с индексом Глисона по данным биопсии ≥ 7 была выставлена более низкая степень злокачественности опухоли (≤ 6).

Распространенность опухолевого процесса в предстательной железе pT и степень ее дифференцировки (индекс Глисона по результатам патологоанатомической экспертизы) были использованы для разделения больных по агрессивности заболевания [7–9] на следующие группы:

- индолентный РПЖ ($n = 124$):
 - локализованный: pT2N0, индекс Глисона ≤ 6 ;
- агрессивный РПЖ ($n = 220$):
 - локализованный: pT2N0, индекс Глисона ≥ 7 ($n = 85$);
 - местно-распространенный: pT3N0 ($n = 87$);
 - РПЖ с регионарными метастазами: pT1–3N+ ($n = 48$).

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) оценивали хемилуминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа (Access 2, Beckman Coulter, США) по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны доли свПСА (%свПСА), [-2] проПСА ([:-2]проПСА) и ИЗП по следующим формулам:

$$\%свПСА = (\text{свПСА (нг/мл)} / \text{общПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\%[-2]\text{проПСА} = ([-2]\text{проПСА (нг/мл)} / \text{свПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} \times \sqrt{\text{общПСА}}.$$

Статистический анализ данных проводили с использованием программы SPSS Statistica 17.0. При предоставлении средних (по группам) величин маркеров рассчитывали ошибку среднего. Достоверность различий (p) между клиническими группами больных РПЖ по величине показателей оценивали с примене-

нием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ совокупности полученных клинических и экспериментальных данных был проведен с использованием метода линейной регрессии. В результате был предложен новый показатель – ВИЗГ (Возраст, ИЗП, индекс Глисона), включающий дооперационные данные. ВИЗГ определяли по формуле:

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 \times \text{возраст} + 0,01 \times$$

$$\frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} \times \sqrt{\text{общПСА}} + \text{гр. ин. Глисона} + 0,6 \times \text{гр. T},$$

где возраст – число полных лет; общПСА и свПСА измерены в нг/мл по калибровке Hybritech; [-2]проПСА измерены в пг/мл по калибровке Hybritech; гр. ин. Глисона (группа индекса Глисона) имеет ранговое значение «1», если индекс Глисона по результатам биопсии ≤ 6 , «2» – если индекс Глисона 7 (3 + 4), «3» – если индекс Глисона 7 (4 + 3) и «4» – если индекс Глисона ≥ 8 ; гр. T (группа T) имеет ранговое значение «1», если по предварительному (дооперационному) обследованию диагностировали T1N0 или T2N0, ранговое значение «2» при T3N0. При стадировании использовали классификацию злокачественных опухолей TNM (7-е издание) [6].

В представленных ниже таблицах и рисунках продемонстрировано, что ВИЗГ обладает большей точностью при дискриминировании до операции разных клинических групп больных РПЖ.

В соответствии с объемом опухолевого поражения предстательной железы (pT) группы пациентов были сопоставлены по основным перечисленным выше числовым показателям, полученным до оперативного вмешательства (табл. 3). Видно, что уровни общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, ИЗП и ВИЗГ возрастают, а %свПСА снижается с увеличением объема опухолевого поражения. Статистические различия достигаются для каждого из этих показателей между группами pT2с и pT3а, а для показателя ВИЗГ – также между группами pT3а и pT3б. Значимых различий для групп pT2а–b и pT2с не получено ни по одному из параметров.

Далее пациенты с РПЖ были разделены на группы с различной степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона (в соответствии с окончательным гистологическим заключением) (табл. 4). Очевидно, что уровни общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ возрастали, а %свПСА снижался с уменьшением степени дифференцировки опухолевой ткани. Статистические различия между группами были до-

Таблица 3. Сравнение дискриминирующих свойств ВИЗГ с каноническими лабораторными показателями для групп больных раком предстательной железы различных стадий рТ

Table 3. Comparison of discriminating abilities of APHIG and traditional lab indices for subgroups of patients with prostate cancer of different pT stages

рТ	Параметр Parameter	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	%свПСА, % %freePSA, %	[-2]проПСА, пг/мл [-2]proPSA, pg/ml	%[-2]проПСА, % %[-2]proPSA, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. APHIG
рТ2а–б (n = 16)	X ± m	8,66 ± 0,96	11,27 ± 1,46	15,90 ± 2,95	2,02 ± 0,28	58,26 ± 8,93	4,21 ± 0,28
	Диапазон Range	(0,50–17,59)	(3,78–28,00)	(2,63–54,12)	(0,78–5,36)	(13,28–151,75)	(3,08–6,70)
	Медиана Median	7,58	10,20	13,22	1,73	52,39	3,62
	p*	0,251	0,827	0,400	0,944	0,847	0,972
рТ2с (n = 194)	X ± m	9,87 ± 0,43	10,94 ± 0,36	18,49 ± 0,86	2,04 ± 0,06	60,02 ± 1,88	4,20 ± 0,07
	Диапазон Range	(1,19–35,54)	(3,76–28,16)	(1,27–72,95)	(0,33–4,75)	(4,75–141,44)	(3,12–7,99)
	Медиана Median	8,31	9,88	16,02	1,90	57,89	3,85
	p**	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001
рТ3а (n = 67)	X ± m	15,34 ± 1,04	8,70 ± 0,49	29,20 ± 2,77	2,47 ± 0,12	91,95 ± 5,72	5,16 ± 0,16
	Диапазон Range	(0,67–34,79)	(2,97–20,90)	(3,08–155,22)	(0,77–5,13)	(18,01–280,62)	(3,40–8,59)
	Медиана Median	12,96	7,55	24,08	2,23	85,53	4,74
	p***	0,404	0,436	0,213	0,167	0,183	0,003
рТ3б (n = 67)	X ± m	16,59 ± 1,08	9,26 ± 0,52	34,15 ± 2,82	2,73 ± 0,15	103,70 ± 6,64	5,82 ± 0,15
	Диапазон Range	(0,53–36,56)	(3,06–22,05)	(2,25–140,02)	(0,78–6,56)	(19,98–339,64)	(3,42–8,50)
	Медиана Median	16,71	8,49	27,84	2,39	97,13	5,88

Примечание. Здесь, в табл. 4–7 и на рис. 1–3: ВИЗГ – возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), сумма баллов по шкале Глисона; ПСА – простатический специфический антиген; общПСА – общий ПСА; %свПСА – доля свободного ПСА; X – среднее; m – ошибка среднего (SE). Критерий значимости p между группами: *рТ2а–б по отношению к рТ2с; **рТ2с по отношению к рТ3а; ***рТ3а по отношению к рТ3б. Жирным шрифтом выделены значения p < 0,05.

Note. Here, in tables 4–7 and in fig. 1–3: APHIG – age, prostate health index (PHI), Gleason score; PSA – prostate-specific antigen; totPSA – total PSA; %freePSA – fraction of free PSA; X – average; m – standard error (SE). Significance test p between groups: *pT2a–b versus pT2c; **pT2c versus pT3a; ***pT3a versus pT3b. Values p < 0.05 are presented in bold text.

стигнуты для общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ между группами пациентов с индексом Глисона 5–6 и 7 (3 + 4), а также для [-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ для групп с индексом Глисона 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3). Для групп с индексом Глисона 7 (4 + 3) и 8–10 статистически достоверные различия достигнуты только для параметра ВИЗГ.

Сходный анализ был осуществлен для групп больных с индолентным и агрессивным РПЖ. Очевидно, что уровни общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ возрастали, а %свПСА снижался при

повышении агрессивности опухолевого процесса (табл. 5). Статистические различия между группами были достигнуты по показателям общПСА, ИЗП, ВИЗГ для групп локализованного индолентного и агрессивного РПЖ, по всем представленным показателям – для групп локализованного агрессивного и местно-распространенного РПЖ, по показателям [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ВИЗГ – для групп местно-распространенного РПЖ и РПЖ с регионарными метастазами.

Далее для показателя ВИЗГ была составлена диаграмма, на логарифмической шкале которой представ-

Таблица 4. Сравнение дискриминирующих свойств ВИЗГ с каноническими лабораторными показателями для групп больных раком предстательной железы с различным уровнем по шкале Глисона (по данным патологоанатомического заключения)

Table 4. Comparison of discriminating abilities of APHIG and traditional lab indices for subgroups of patients with prostate cancer with different Gleason scores (according to pathological-anatomical report)

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Параметр Parameter	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	%свПСА, % %freePSA, %	[-2]проПСА, пг/мл [-2]proPSA, pg/ml	%[-2]проПСА, % %[-2] proPSA, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. APHIG
5–6 (n = 152)	X ± m	10,11 ± 0,50	10,56 ± 0,39	18,97 ± 1,10	2,04 ± 0,07	61,73 ± 2,43	3,87 ± 0,04
	Диапазон Range	(0,50–29,55)	(3,11–28,00)	(1,27–72,95)	(0,44–5,36)	(5,22–151,75)	(3,08–5,98)
	Медиана Median	8,23	9,77	14,89	1,94	58,22	3,77
	p*	0,005	0,229	0,030	0,046	0,001	< 0,001
7 (3 + 4) (n = 95)	X ± m	12,64 ± 0,73	9,81 ± 0,49	22,75 ± 1,34	2,27 ± 0,09	75,72 ± 3,57	4,64 ± 0,09
	Диапазон Range	(0,53–35,81)	(2,97–28,04)	(2,25–70,96)	(0,52–5,86)	(18,94–195,53)	(3,19–6,90)
	Медиана Median	10,65	8,43	20,66	2,03	71,22	4,52
	p**	0,082	0,598	0,010	0,053	0,015	< 0,001
7 (4 + 3) (n = 55)	X ± m	15,06 ± 1,17	9,41 ± 0,58	30,34 ± 2,60	2,66 ± 0,18	96,23 ± 7,52	5,75 ± 0,15
	Диапазон Range	(1,99–36,56)	(3,06–21,13)	(3,01–90,66)	(0,59–6,56)	(10,71–339,64)	(3,37–7,41)
	Медиана Median	13,72	8,55	24,76	2,28	87,73	5,88
	p***	0,508	0,680	0,279	0,781	0,778	< 0,001
8–10 (n = 33)	X ± m	16,39 ± 1,63	9,83 ± 0,83	37,28 ± 5,81	2,59 ± 0,18	99,67 ± 9,53	6,71 ± 0,20
	Диапазон Range	(1,27–35,54)	(3,13–22,05)	(5,29–155,22)	(1,36–5,19)	(34,25–280,62)	(3,72–8,59)
	Медиана Median	13,48	8,93	27,53	2,30	86,25	6,77

Примечание. Критерий значимости p между группами: *с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 5–6 по отношению к 7 (3 + 4); **с индексом Глисона 7 (3 + 4) по отношению к 7 (4 + 3); ***с индексом Глисона 7 (4 + 3) по отношению к 8–10. Жирным шрифтом выделены значения p < 0,05.

Note. Significance test p between groups: *with Gleason score (Gleason sum) 5–6 versus 7 (3 + 4); **with Gleason score 7 (3 + 4) versus 7 (4 + 3); ***with Gleason score 7 (4 + 3) versus 8–10. Values p < 0.05 are presented in bold text.

лены его значения в группах пациентов с различной степенью агрессивности опухолевого процесса (рис. 1). Очевидно, что существуют области значений ВИЗГ, в которых можно до операции дискриминировать РПЖ различной степени агрессивности. Так, при ВИЗГ < 3,6 пациент, вероятнее всего, имеет индолентную форму РПЖ (53 (82 %) пациента из 65 имели индолентный РПЖ), при ВИЗГ > 5 опухолевый процесс с высокой вероятностью является агрессивным (113 (98 %) больных из 115 имели агрессивный РПЖ).

Соотношение числа наблюдений индолентного и агрессивного РПЖ при различных значениях ВИЗГ показано на рис. 2. Представленные данные подтверждают, что с увеличением ВИЗГ вероятность иметь агрессивный раковый процесс возрастает.

По результатам ROC-анализа было установлено, что показатель ВИЗГ, помимо прочего, обеспечивает большую, чем канонические параметры, площадь под кривой (area under ROC curve, AUC) для разных клинических групп больных РПЖ. Так, ВИЗГ имеет

Таблица 5. Сравнение дискриминирующих свойств ВИЗГ с каноническими лабораторными показателями для больных различными клиническими группами при индолентном и агрессивном РПЖ

Table 5. Comparison of discriminating abilities of APHG and traditional lab indices for patients in different clinical groups of indolent and aggressive PC

Клинический статус Clinical status	Параметр Parameter	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	%свПСА, % %freePSA, %	[-2]проПСА, пг/мл [-2]proPSA, pg/ml	%[-2]проПСА, % %[-2] proPSA, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. APHG
Локализованный индолентный РПЖ (n = 124) Local indolent PC (n = 124)	X ± m	9,06 ± 0,48	11,02 ± 0,44	17,17 ± 1,15	1,96 ± 0,07	55,85 ± 2,35	3,77 ± 0,04
	Диапазон Range	(0,50–27,88)	(3,77–28,00)	(1,27–72,95)	(0,44–5,36)	(5,22–151,75)	(3,08–5,64)
	Медиана Median	7,81	10,37	13,18	1,85	52,00	3,69
	<i>p</i> *	0,034	0,912	0,087	0,160	0,012	< 0,001
Локализованный агрессивный РПЖ (n = 85) Local aggressive PC (n = 85)	X ± m	10,85 ± 0,68	10,94 ± 0,58	19,95 ± 1,13	2,13 ± 0,10	65,41 ± 2,96	4,80 ± 0,12
	Диапазон Range	(1,19–35,54)	(3,76–28,16)	(1,92–53,23)	(0,33–4,75)	(4,75–134,88)	(3,19–7,99)
	Медиана Median	9,94	9,14	17,82	1,96	61,74	4,63
	<i>p</i> **	< 0,001	0,002	< 0,001	0,015	< 0,001	0,036
Местно-распространенный РПЖ (n = 87) Locally advanced PC (n = 87)	X ± m	15,42 ± 0,83	8,64 ± 0,42	27,99 ± 1,69	2,45 ± 0,09	91,32 ± 3,84	5,17 ± 0,13
	Диапазон Range	(0,53–31,66)	(2,97–21,13)	(2,25–76,27)	(0,77–5,25)	(18,01–186,52)	(3,40–8,26)
	Медиана Median	14,77	7,48	24,82	2,36	92,12	4,98
	<i>p</i> ***	0,423	0,243	0,039	0,046	0,091	< 0,001
РПЖ с регионарными метастазами (n = 48) PC with regional metastases (n = 48)	X ± m	16,77 ± 1,46	9,55 ± 0,65	38,04 ± 4,50	2,90 ± 0,21	109,46 ± 9,94	6,09 ± 0,18
	Диапазон Range	(1,05–36,56)	(3,06–22,05)	(2,34–155,22)	(0,85–6,56)	(19,98–339,64)	(3,72–8,59)
	Медиана Median	16,82	8,30	29,67	2,35	90,69	6,22

Примечание. Здесь, в табл. 6, 7 и на рис. 1, 2: РПЖ – рак предстательной железы. Критерий значимости *p* между группами: *локализованный индолентный по отношению к локализованному агрессивному РПЖ; **локализованный агрессивный по отношению к местно-распространенному РПЖ; ***местно-распространенный по отношению к РПЖ с регионарными метастазами. Жирным шрифтом выделены значения *p* < 0,05.

Note. Here, in tables 6, 7 and in fig. 1, 2: PC – prostate cancer. Significance test *p* between groups: *local indolent PC versus local aggressive PC; **local aggressive PC versus locally advanced PC; ***locally advanced PC versus PC with regional metastases. Values *p* < 0.05 are presented in bold text.

преимущества перед ИЗП для дискриминации индолентных и агрессивных типов РПЖ (AUC ВИЗГ 0,87 vs ИЗП 0,72 для уровней общПСА 0–40,0 нг/мл и 0,82 vs 0,67 для уровней общПСА 2,5–10,0 нг/мл) и для дискриминации РПЖ с индексом Глисона < 7 и ≥ 7 (AUC ВИЗГ 0,86 vs ИЗП 0,66 для уровней общПСА 0–40,0 нг/мл и 0,85 vs 0,66 для уровней общПСА 2,5–10,0 нг/мл). Графическое выражение преимуществ показателя ВИЗГ перед ИЗП и общПСА для 2 диапазонов ПСА (0–40,0 и 2,5–10,0 нг/мл) по результатам ROC-анализа продемонстрировано на рис. 3 и в табл. 6.

Диапазон общПСА 2,5–10,0 нг/мл считается общепринятой «серой зоной» в ПСА-скрининге РПЖ, поэтому высокий показатель AUC (> 0,8 у ВИЗГ vs < 0,6 у общПСА) для этих наблюдений является клинически значимым.

В табл. 7 представлены данные, демонстрирующие преимущества ВИЗГ перед ИЗП в дискриминации следующих состояний: локализованный индолентный vs агрессивного РПЖ (AUC ВИЗГ 0,80 vs ИЗП 0,61); местно-распространенный РПЖ vs РПЖ с регионарными метастазами (AUC ВИЗГ 0,71 vs ИЗП 0,54);

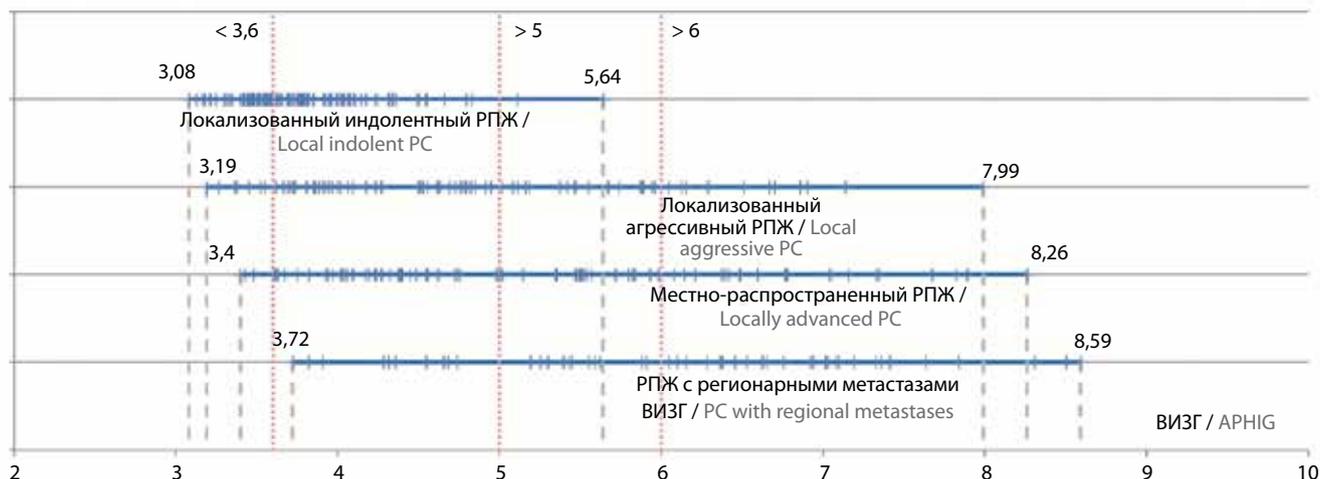


Рис. 1. Распределение пациентов по уровням ВИЗГ в различных клинических группах при индолентном и агрессивном РПЖ
 Fig. 1. Distribution of patients by APHIG in different clinical groups of indolent and aggressive PC

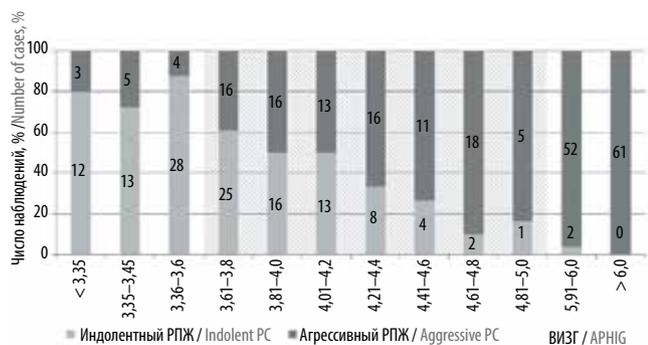


Рис. 2. Соотношение числа наблюдений индолентного и агрессивного РПЖ при различных значениях ВИЗГ. В интервале значений ВИЗГ от 3,6 до 5,0 выделена «серая зона». Цифры на столбцах указано количество наблюдений каждого типа РПЖ
 Fig. 2. Ratio between indolent and aggressive PCs for different APHIG values. In APHIG range between 3.6 and 5.0 a "grey area" was observed. Numbers in bars show total number of each PC type

РПЖ с индексом Глисона ≤ 6 vs 7 ($3 + 4$) (AUC ВИЗГ 0,78 vs ИЗП 0,62); 7 ($3 + 4$) vs 7 ($4 + 3$) (AUC ВИЗГ 0,78 vs ИЗП 0,62); 7 ($4 + 3$) vs ≥ 8 (AUC ВИЗГ 0,73 vs ИЗП 0,50). Таким образом, AUC у показателя ВИЗГ больше, чем у ИЗП для всех клинических групп больных.

Заключение

Исследованы общПСА, свПСА и [-2]проПСА у 344 больных РПЖ различных клинических групп. На основании полученных данных рассчитаны %свПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, а также новый показатель ВИЗГ.

Установлено, что ВИЗГ достоверно лучше других вышеперечисленных параметров дискриминирует клинически значимые группы больных РПЖ (в частности, с разной распространенностью опухоли в предстательной железе, с различным индексом Глисона, индолентных vs агрессивных типов РПЖ). AUC у ВИЗГ для всех клинических групп больных больше,

Таблица 6. ROC-анализ и площадь под кривой (AUC) для различных диапазонов общПСА

Table 6. ROC analysis and area under curve (AUC) for different ranges of totPSA

Рис. 3 Fig. 3	Диапазон общПСА, нг/мл TotPSA range, ng/ml	Индолентный РПЖ, n Indolent PC, n	Агрессивный РПЖ, n Aggressive PC, n	Сумма баллов по шкале Глисона < 7, n Total Gleason score < 7, n	Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 , n Total Gleason score ≥ 7 , n	AUC		
						общПСА TotPSA	ИЗП РНІ	ВИЗГ APHIG
a	0–40,0	124	220			0,686	0,719	0,870
б	2,5–10,0	76	69			0,561	0,673	0,822
в	0–40,0			124	220	0,634	0,660	0,860
г	2,5–10,0			84	61	0,550	0,655	0,850

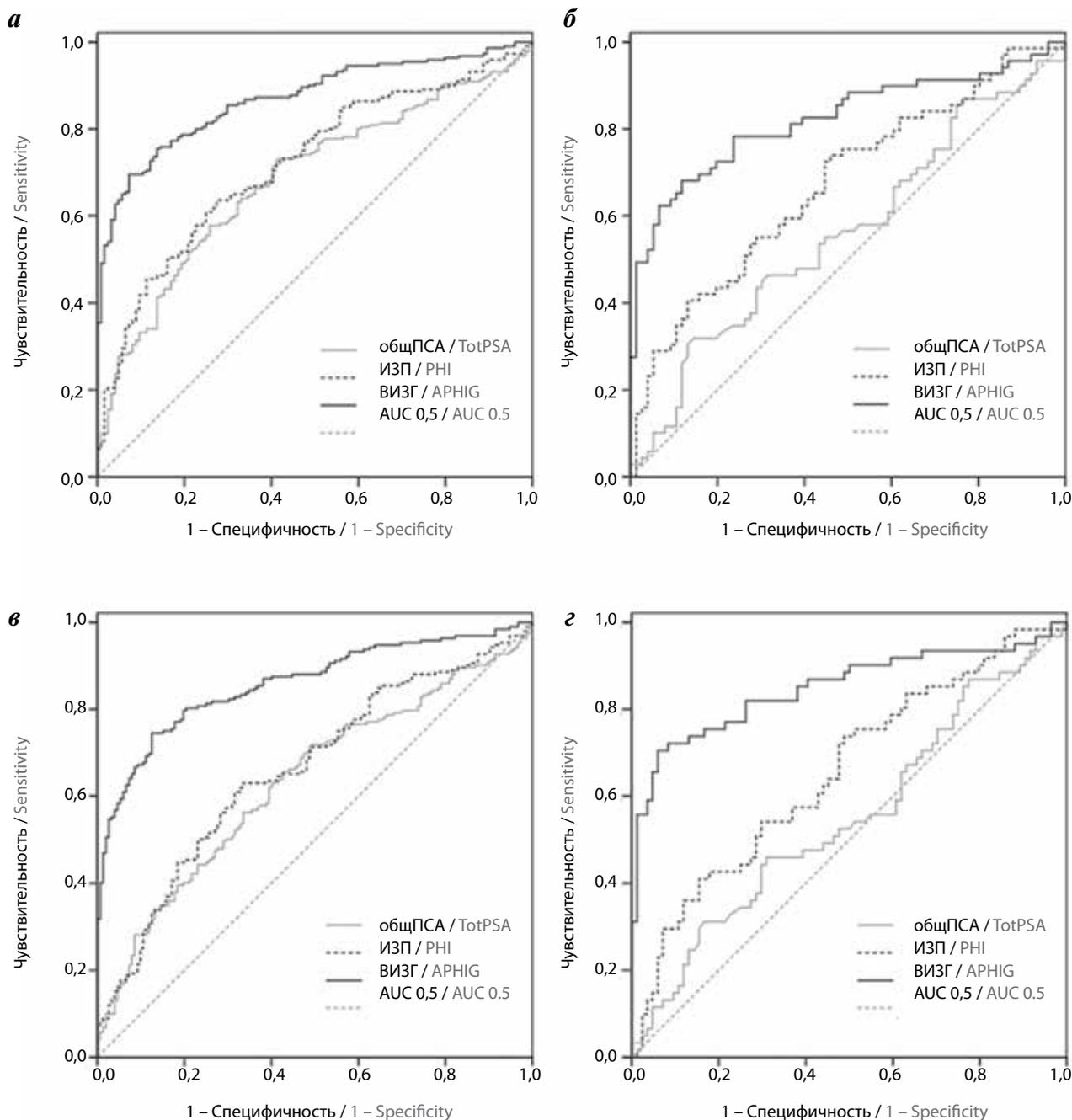


Рис. 3. ROC-анализ и площадь под кривой (AUC) для показателей общПСА, ИЗП и ВИЗГ для различных диапазонов общПСА: а – индолентный vs агрессивный РПЖ (общПСА 0–40,0 нг/мл); б – индолентный vs агрессивный РПЖ (общПСА 2,5–10,0 нг/мл); в – РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≤ 6 vs ≥ 7 (общПСА 0–40,0 нг/мл); г – РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≤ 6 vs ≥ 7 (общПСА 2,5–10,0 нг/мл)
Fig. 3. ROC analysis and area under curve for totPSA, PHI and APHIG for different ranges of totPSA: а – indolent vs aggressive PC (totPSA 0–40.0 ng/ml); б – indolent vs aggressive PC (totPSA 2.5–10.0 ng/ml); в – PC with Gleason score ≤ 6 vs ≥ 7 (totPSA 0–40.0 ng/ml); г – PC with Gleason score ≤ 6 vs ≥ 7 (totPSA 2.5–10.0 ng/ml)

чем у остальных ПСА-ассоциированных параметров. Так, в диапазоне общПСА 0–40 нг/мл AUC у показателя ВИЗГ составляет 0,80 vs AUC ИЗП 0,61 для дискриминации локализованного индолентного vs агрессивного РПЖ, 0,87 vs 0,72 для индолентного vs агрессивного РПЖ (0,82 vs 0,67 для уровня общПСА 2,5–10,0 нг/мл), 0,78 vs 0,62 для дискриминации РПЖ

с индексом Глисона ≤ 6 vs 7 (3 + 4), а также 0,86 vs 0,66 для РПЖ с индексом Глисона ≤ 6 vs ≥ 7 (0,85 vs 0,66 для уровня общПСА 2,5–10,0 нг/мл).

Сформулированы общие правила для показателя ВИЗГ, позволяющие по крайней мере для некоторых больных различить клинически значимые стадии заболевания до операции.

Таблица 7. Результаты ROC-анализа (площадь под кривой, AUC) для различных клинических групп больных РПЖ
Table 7. ROC analysis (area under curve, AUC) results for different clinical groups of patients with PC

Клинические группы больных РПЖ Clinical groups of patients with PC	Число пациен- тов, n Number of patients, n	AUC				
		общПСА TotPSA	[-2]проПСА [-2]proPSA	%[-2]проПСА %[-2]proPSA	ИЗП PHI	ВИЗГ APHG
Локализованный агрессивный РПЖ vs локализованный индолентный РПЖ Local aggressive PC vs local indolent PC	85/124	0,590	0,621	0,555	0,613	0,801
Местно-распространенный РПЖ vs локализованный агрессивный РПЖ Locally advanced PC vs local aggressive PC	87/85	0,684	0,662	0,637	0,713	0,585
РПЖ с регионарными метастазами vs местно-распространенный РПЖ PC with regional metastases vs locally advanced PC	48/87	0,532	0,576	0,542	0,538	0,705
Местно-распространенный РПЖ vs локализованный РПЖ Locally advanced PC vs local PC	87/209	0,728	0,710	0,664	0,758	0,763
Сумма баллов по шкале Глисона <i>Total Gleason score</i>						
7 (3 + 4) vs 5–6	95/152	0,613	0,617	0,574	0,621	0,778
7 (4 + 3) vs 7 (3 + 4)	55/95	0,572	0,616	0,587	0,624	0,778
8–10 vs 7 (4 + 3)	33/55	0,539	0,527	0,499	0,503	0,728
Стадия pT <i>pT stage</i>						
pT2c vs pT2a–b	194/16	0,523	0,591	0,550	0,555	0,571
pT3a vs pT2c	67/194	0,705	0,678	0,637	0,730	0,749
pT3b vs pT3a	67/67	0,550	0,584	0,555	0,583	0,653

Если ВИЗГ < 3,6, диагностируют локализованный индолентный РПЖ (индекс Глисона ≤ 6).

Если ВИЗГ > 5,0, диагностируют агрессивный РПЖ (индекс Глисона ≥ 7 или стадия ≥ Т3а)

Если ВИЗГ > 6,0, диагностируют агрессивный РПЖ (индекс Глисона ≥ 7 и стадия ≥ Т3а)

Диапазон ВИЗГ 3,6–5,0 является своеобразной «серой зоной», в которую вошли больные из различ-

ных клинических групп. В то же время в соответствии с представленными в таблицах и диаграммах данными с увеличением ВИЗГ вероятность иметь большую стадию опухолевого процесса возрастает.

Полученные результаты дают основание предположить, что использование показателя ВИЗГ в клинической практике будет способствовать выработке оптимальной тактики лечения больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A multi-center study of [-2]Pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol* 2011;185(5): 1650–5.

2. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;(5):5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Morbidity

of malignant neoplasms in Russian population. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertzena = Oncology P.A. Hertenzen Journal* 2014;(5): 5–10. (In Russ.)].
 3. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem*

- 2008;52(12):1951–60.
DOI: 10.1373/clinchem.2008.110668.
PMID: 18927246.
4. Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(6):825–33.
DOI: 10.1016/j.ejca.2004.12.029.
PMID: 15808952.
5. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1113135. PMID: 22417251.
6. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М.: Логосфера, 2011. [Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. Moscow: Logosfera, 2011. (In Russ.)].
7. Cantiello F., Russo G.I., Cicione A. et al. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *World J Urol* 2015 [ahead of print].
8. Kryvenko O.N., Carter H.B., Trock B.J., Epstein J.I. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era. *Urology* 2014;83(4):869–74. DOI: 10.1016/j.urology.2013.12.054. PMID: 24680457.
9. Han J.S., Toll A.D., Amin A. et al. Low prostate-specific antigen and no Gleason score upgrade despite more extensive cancer during active surveillance predicts insignificant prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2012;80(4):883–8. DOI: 10.1016/j.urology.2012.05.045. PMID: 22921697.