

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© С.Х. Аль-Шукри¹, А.М. Курнаков^{1,2}, С.Ю. Боровец¹

¹Кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

²Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Санкт-Петербург

Дата поступления: 09.02.2016

Статья принята к печати: 15.05.2016

⊗ В работе проведен анализ результатов комплексного исследования 121 пациента с подозрением на наличие рака предстательной железы (РПЖ) и показаниями к мультифокальной биопсии предстательной железы. При проведении цветового доплеровского картирования выявлены достоверные различия показателей скорости кровотока в предстательной железе в зонах опухолевого роста и без него. При проведении факторного анализа получена дискриминантная функция прогнозирования вероятности наличия аденокарциномы простаты в различных зонах пункционных вколов. На основании совокупной оценки клинико-лабораторных и доплерометрических факторов с учетом их индивидуальной информативной значимости в отношении риска РПЖ созданы математические модели, оптимизирующие технику мультифокальной биопсии простаты, в отношении вероятности обнаружения опухолевых клеток.

⊗ **Ключевые слова:** рак предстательной железы; мультифокальная биопсия простаты; цветовое доплеровское картирование.

PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER USING COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

© S.H. Al-Shukri¹, A.M. Kurnakov^{1,2}, S.Yu. Borovets¹

¹Urology Department. First State Pavlov Medical University of St Petersburg;

²Non-governmental health facility "Road Clinical Hospital" JSC "Russian Railways", St Petersburg

For citation: Urologicheskie vedomosti, 2016, Vol. 6, No 1, pp. 16-20

Received: 09.02.2016

Accepted: 15.05.2016

⊗ This comprehensive study analyzes the results of an assessment of 121 patients with an indication for prostate biopsy due to suspected prostate cancer. The color Doppler mapping revealed significant differences in rates of blood circulation in the prostate tumor compared with normal areas. The factor analysis obtained discriminant function which predicted the likelihood of having prostate adenocarcinoma in different zones of multifocal prostate injection punctures. Using collective evaluation of clinical and laboratory factors in determination of individual informative significance related to prostate cancer risk we created mathematical models to optimize multifocal prostate biopsy.

⊗ **Keywords:** prostate cancer; multifocal prostate biopsy; color Doppler mapping.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований у мужчин Российской Федерации [1]. В структуре заболеваемости мужского населения России в 2012 г. РПЖ занимал третье место

(11,0%), а в структуре заболеваемости обоих полов — шестое ранговое место (5,5% среди всех злокачественных новообразований населения РФ) [2]. По темпам прироста заболеваемости РПЖ заметно опережает злокачественные новообразования других локализаций, занимая второе место после ме-

ланомы, и значительно превосходит частоту рака легкого и рака желудка. В России темп прироста заболеваемости РПЖ за последние 10 лет составил 155% [3]. По данным ряда исследований, для большинства злокачественных новообразований простаты характерен мультифокальный рост, более чем в трети случаев РПЖ — двусторонняя локализация опухолевого процесса. При этом большинство РПЖ расположено преимущественно в периферической зоне (79%) и по задней поверхности (84%) предстательной железы [4–6].

При сравнении диагностической ценности в отношении выявляемости РПЖ установлено, что чувствительность энергетического доплеровского исследования составила 94,7%, а специфичность — 77,1% (93 и 42,8% соответственно — при изолированном использовании ультразвукового исследования) [7]. Сложность выявления клинически значимых опухолей простаты при биопсии под ультразвуковым контролем связана в основном с изоэхогенностью большинства очагов новообразований и их мультифокальной локализацией [8]. В связи с этим результативность диагностики РПЖ связана с выбором оптимального количества и локализации пункционных вколов при выполнении биопсии простаты [9–12].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положен анализ результатов комплексного исследования 121 пациента с заболеваниями предстательной железы, проведенного в отделении урологии НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД» в период с 2010 по 2011 г. Все наблюдаемые больные были подвергнуты комплексному обследованию. При госпитализации проводили опрос, общий осмотр больных, изучали их жалобы по международной шкале IPSS, QOL, выполняли общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, проводили пальцевое ректальное исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование почек и органов ма-

лого таза, трансректальное ультразвуковое исследование в режиме «серой шкалы» и с применением цветового и энергетического доплеровского картирования. При наличии показаний к биопсии предстательной железы — повышении уровня простатоспецифического антигена (ПСА) более 4 нг/мл, повышении относительной плотности ПСА в плазме крови выше 0,15 нг/мл/см³, обнаружении очаговых изменений в ткани предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании и/или ТРУЗИ либо при сочетании вышеперечисленных факторов — больным выполняли трансректальную мультифокальную биопсию простаты под ультразвуковым контролем. У 78 (64,5%) больных уровень ПСА плазмы крови соответствовал «серой зоне» — от 4 до 10 нг/мл, у 25 (20,6%) больных — в диапазоне от 10 до 20 нг/мл и у 18 (14,9%) больных — превышал 20 нг/мл. В первую группу были включены 23 (19,0%) пациента, у которых на основании обследования, включая результаты гистологического исследования биоптатов, был выявлен хронический простатит. Вторая группа включала 54 (44,6%) больных с гистологически верифицированным диагнозом: доброкачественная гиперплазия предстательной железы. В третью группу включены 44 (36,4%) больных с подтвержденным при гистологическом исследовании диагнозом РПЖ. Был проведен анализ частоты встречаемости в биоптатах опухолевых клеток, полученных из различных отделов предстательной железы, то есть количества «позитивных» (содержащих опухолевые клетки) биоптатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены сведения о частоте встречаемости аденокарциномы в биоптатах, полученных из различных отделов простаты.

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий частоты встречаемости «позитивных» биоптатов в зависимости от локализации пункционных вколов ($p \geq 0,05$).

Таблица 1

Частота встречаемости аденокарциномы в биоптатах из различных отделов предстательной железы

| Отделы простаты | Левая доля | | Правая доля | | Всего |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------|
| | латеральный отдел | медиальный отдел | медиальный отдел | латеральный отдел | |
| Базальный | 19 | 18 | 17 | 14 | 68 |
| Срединный | 14 | 24 | 18 | 21 | 77 |
| Апикальный | 16 | 17 | 20 | 20 | 73 |
| Всего | 49 | 59 | 55 | 55 | 218 |

Таблица 2

Распределение больных раком простаты по количеству обнаруженных позитивных биопсийных столбиков

| Количество позитивных биопсийных столбиков | Количество больных | |
|--|--------------------|-------|
| | Абс. | % |
| 1 | 4 | 9,1 |
| 2 | 6 | 13,6 |
| 3 | 4 | 9,1 |
| 4 | 7 | 15,9 |
| 5 | 3 | 6,8 |
| 6 | 4 | 9,1 |
| 7 | 6 | 13,6 |
| 8 | 2 | 4,5 |
| 9 | 3 | 6,8 |
| 10 | 3 | 6,8 |
| 11 | 0 | 0,0 |
| 12 | 2 | 4,5 |
| Всего | 44 | 100,0 |

В таблице 2 приведены сведения о количестве «позитивных» биопсийных столбиков у каждого больного РПЖ.

Данные, приведенные в таблице 2, указывают на то, что у наибольшего количества пациентов (15,9%) раковые клетки были обнаружены в 4 из 12 биоптатов; у 13,6% больных выявлены от 2 до 7 «позитивных» биоптатов. Среднее количество содержащих раковые клетки биопсийных точек при биопсии составило $5,32 \pm 0,46$. При этом в половине случаев аденокарциному выявляли в 3–7 точках. Обращает внимание отсутствие унимодальности и высокая вариабельность полученных результатов, причиной которых можно рассматривать анатомические особенности предстательной железы, уровень ПСА, степень злокачественности новообразования.

Был проведен анализ доплерографических показателей в различных зонах простаты и частоты выявления РПЖ в различных ее зонах при мультифокальной биопсии (табл. 3).

Из таблицы 3 следует, что основные различия между показателями в обеих группах касались показателей, характеризующих скорость кровотока. Так, значения пиковой, систолической и средней скорости кровотока, индекса резистентности и пульсационного индекса были достоверно выше в зонах, содержащих опухолевые клетки. При этом значения показателей объемной скорости кровотока в исследуемых группах достоверно не различались.

В зонах злокачественных поражений простаты достоверно чаще отмечали повышение показателей пиковой систолической скорости кровотока (при сравнении с аналогичными зонами простаты без опухолевых клеток). Вместе с тем частота встречаемости повышения показателей пиковой систолической скорости кровотока в зонах опухолевого роста была несколько выше в латеральных отделах предстательной железы, чем в медиальных. Также необходимо отметить, что повышение значений пиковой систолической скорости кровотока

Таблица 3

Показатели кровотока в зависимости от результатов морфологического исследования

| Показатель | Наличие аденокарциномы | Отсутствие аденокарциномы | <i>p</i> |
|------------|------------------------|---------------------------|-------------|
| PSV | $15,24 \pm 3,06$ | $11,1 \pm 3,40$ | $< 0,001$ |
| EDV | $4,65 \pm 2,056$ | $3,628 \pm 1,64$ | $< 0,001$ |
| Mnv | $8,82 \pm 2,76$ | $6,45 \pm 2,29$ | $< 0,001$ |
| S/D | $3,68 \pm 1,43$ | $4,40 \pm 2,31$ | $< 0,01$ |
| RI | $0,78 \pm 0,63$ | $0,72 \pm 0,51$ | $\geq 0,05$ |
| PI | $1,49 \pm 0,93$ | $1,37 \pm 0,93$ | $\geq 0,05$ |
| FlowT | $732,5 \pm 366,9$ | $746,7 \pm 323,8$ | $\geq 0,05$ |

PSV — пиковая систолическая скорость, см/с; EDV — диастолическая скорость кровотока, см/с; Mnv — средняя скорость кровотока, см/с; S/D — отношение систолической и диастолической скорости кровотока; PI — пульсационный индекс; RI — индекс резистентности; FlowT — объемная скорость, мл/мин

в зонах с опухолевыми изменениями чаще отмечалось в базальном отделе простаты. Величины других характеризующих кровотока показателей в точках с опухолевыми поражениями простаты и без них достоверно не различались.

Совокупная оценка клинико-лабораторных факторов с определением их индивидуальной информативной значимости в отношении высокой частоты обнаружения РПЖ позволила создать математические модели для оптимизации мультифокальной биопсии. При проведении факторного анализа получена дискриминантная функция, позволяющая прогнозировать вероятность наличия аденокарциномы простаты в различных зонах пункционных вколов. Расчеты были произведены отдельно для медиальной и латеральной зон предстательной железы.

Для латерального отдела предстательной железы были определены следующие наиболее значимые факторы риска наличия аденокарциномы простаты: уровень ПСА в плазме крови ($L=0,07$), пиковая систолическая скорость ($L=0,16$, где L — коэффициент информативности фактора). На основании этих данных с помощью линейного дискриминантного анализа была получена математическая модель (формула 1), позволяющая прогнозировать наличие аденокарциномы в латеральном отделе предстательной железы:

$$M = (0,07 \cdot \text{PSA} + 0,16 \cdot \text{PSV}) - 2,70, \quad (1)$$

где M — значение дискриминантной функции; PSA — уровень простатического специфического антигена плазмы крови (нг/мл); PSV — пиковая систолическая скорость кровотока (см/с).

Пороговое значение дискриминантной функции M составило 0,77. При значении $M \geq 0,77$ имеет место высокая вероятность присутствия раковых клеток в точке биопсийного вкола. Чувствительность способа — 81,6% (доверительный интервал — 78,6–92,8%); специфичность способа — 90,5% (доверительный интервал — 78,7–94,1%); суммарная точность предсказания — 89,3%. Таким образом, при использовании данной формулы с высокой точностью предсказаний, равной 89,3% ($\chi^2=0,85$; $p < 0,0001$), становится возможным прогнозировать вероятность наличия аденокарциномы в участках биопсийных вколов латерального отдела предстательной железы.

Для медиального отдела предстательной железы были отобраны следующие наиболее значимые факторы риска наличия аденокарциномы простаты: уровень ПСА в плазме крови ($L=0,05$), относительная плотность ПСА ($L=1,21$), пиковая систолическая скорость кровотока (см/с) ($L=0,18$, где L — значение факторной нагрузки). Пиковая систолическая скорость кровотока оказалась наиболее значимым

доплерометрическим фактором ($L=0,18$), указывающим на высокую вероятность наличия раковых клеток в зоне биопсии. С помощью линейного дискриминантного анализа была получена математическая модель (формула 2), с помощью которой можно прогнозировать вероятность аденокарциномы в медиальном отделе предстательной железы:

$$M = (0,05 \cdot \text{PSA} + 1,21 \cdot D \text{ PSA} + 0,18 \cdot \text{PSV}) - 3,04, \quad (2)$$

где M — значение дискриминантной функции; PSA — уровень простатического специфического антигена плазмы крови (нг/мл); $D \text{ PSA}$ — относительная плотность ПСА; PSV — пиковая систолическая скорость кровотока (см/с).

Пороговое значение дискриминантной функции M составило 0,67. При значении $M \geq 0,67$ вероятность наличия раковых клеток в зоне биопсийного вкола высока. Чувствительность способа — 75,7% (доверительный интервал — 71,4–80,8%); специфичность способа — 89,7% (доверительный интервал — 81,7–91,3%); суммарная точность предсказания — 87,4%. При использовании данной формулы с высокой точностью предсказаний, равной 87,4% ($\chi^2=0,83$; $p < 0,0001$), становится возможным прогнозировать вероятность аденокарциномы в зоне пункционных вколов медиального отдела предстательной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало достоверные различия показателей скорости кровотока в предстательной железе в зонах опухолевого роста и без него. При этом использование цветового доплеровского картирования в клинической практике существенно повышает эффективность выявления РПЖ при выполнении мультифокальной биопсии простаты. Разработанные нами математические модели (формулы) диагностики РПЖ позволяют с использованием общедоступных рутинных клинико-лабораторных и доплерометрических методов обследования существенно повысить вероятность выявления РПЖ при выполнении биопсии простаты, указывая на вероятность наличия раковых клеток в каждой точке биопсийного вкола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. — СПб., 2000. — 309 с. [Al'-Shukri SKh, Tkachuk VN. Opuhholi mocheopolovoykh organov. Saint Petersburg; 2000. 309 p. (In Russ).]
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — № 2. — С. 4–12. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, et al. Analiz uronefrologicheskoi zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiiskoi Federatsii za desyatiletний period

- (2002–2012) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;(2):4-12. (In Russ).]
3. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2–3. – С. 6–7. [Chissov VI, Rusakov G. Zabolevaemost' rakom predstatel'noi zhelezy v rossiiskoi Federatsii. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(2–3):6-7. (In Russ).]
 4. Cheng L, Jones TD, Pan CX, et al. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol*. 2005;18(8):1022-1026. doi: 10.1038/modpathol.3800431.
 5. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, et al. Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU Int*. 2012; 110(4):517-523. doi: 10.1111/j.1464-410x.2011.10776.x.
 6. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*. 2000;163(4):1144-1148. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67711-7.
 7. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Power Doppler and 3D vascular sonography of intraprostatic blood supply: assessment criteria and value for the diagnostic and clinical staging of prostatic cancer. *Prog Urol*. 2000;10(2):237-245.
 8. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике. – М.: Видар-М, 2012. – С. 121. [Nazarenko GI, Khitrova AN. Ul'trazvukovaya diagnostika predstatel'noi zhelezy v sovremennoi urologicheskoi praktike. Moscow: Vidar-M; 2012. P. 121. (In Russ).]
 9. Pushkar DY, Govorov AV, Kosko J, et al. Does saturation biopsy reliably predict unilateral prostate cancer in patients with low-risk tumors? *Urology*. 2007;70(Suppl. 3A):81.
 10. Scherr DS, Eastham J, Ohori M, Scardino PT. Prostate biopsy techniques and indications: when, where, and how? *Semin Urol Oncol*. 2002;20(1):18-31.
 11. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-1612. doi: 10.1016/s0022-5347(05)00957-2.
 12. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):24-37.

Сведения об авторах:

Сальман Хасунович Аль-Шукри — профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: alshukri@mail.ru.

Антон Михайлович Курнаков — аспирант кафедры урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; врач-уролог отделения урологии. НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД». E-mail: kurnakov_a@mail.ru.

Сергей Юрьевич Боровец — д-р мед. наук, старший научный сотрудник кафедры урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: sborovets@mail.ru.

Information about the authors:

Salman H. Al-Shukri — Doctor of medical science, Professor, Head of the Urology Department, First State Pavlov Medical University of Saint Petersburg. E-mail: alshukri@mail.ru.

Anton M. Kurnakov — Postgraduate, Urology Department, First State Pavlov Medical University of Saint Petersburg; Urologist, Urology Department, Non-governmental health facility "Road Clinical Hospital" JSC "Russian Railways". E-mail: kurnakov_a@mail.ru.

Sergey Yu. Borovets — Doctor of medical science, Senior researcher, Urology Department, First State Pavlov Medical University of Saint Petersburg. E-mail: sborovets@mail.ru.