

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-37-40

УДК 616.65-006, 616.6

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ АГРЕССИВНЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.И. ИШКИНИН, Н.С. НУРГАЛИЕВ, А.Ж. ЖЫЛКАЙДАРОВА, З.Б. ГАСАНОВ,
Б.Т. ОНГАРБАЕВ, А.К. ОМАРБАЕВА

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан



Ишкинин Е.И.

Ранняя диагностика рака предстательной железы (РПЖ) является важной мерой снижения предотвратимых случаев смерти мужского населения.

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность молекулярно-генетических маркеров при их пограничных значениях для выявления агрессивного рака предстательной железы.

Материал и методы. Для группы исследования - 338 мужчин оценена ценность молекулярно-генетических маркеров для выявления агрессивного РПЖ.

Результаты и обсуждение. РПЖ был выявлен у 69 больных (20,4%), из них у 17 больных (5%) агрессивные формы, при этом ни одного случая агрессивного рака не было при уровне РН1 менее 25, при диапазоне РН1 от 25,1 до 30 у 14,2% агрессивный РПЖ, при диапазоне РН1 от 30,1 до 40 у 20,3% агрессивный РПЖ, при диапазоне РН1 от 41,1 до 50 у 30,2% агрессивный РПЖ, при уровне РН1 выше 50,1 у 21,1% агрессивный РПЖ. Показатели для границы рН1 25: чувствительность 94,2%, специфичность 91,1%.

Вывод. Подтверждена достоверно значимая связь порогового значения маркера РН1 = 25 с выявлением РПЖ и с его агрессивных форм.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ранняя диагностика, молекулярно-генетические исследования.

Для цитирования: Ишкинин Е.И., Нурғалиев Н.С., Жылқайдарова А.Ж., Гасанов З.Б., Онғарбаев Б.Т., Омарбаева А.К. Молекулярно-генетические способы диагностики агрессивных форм рака предстательной железы // Медицина (Алматы). – 2018. - №9 (195). – С. 37-40

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ АГРЕССИВТІ НЫСАНДАРЫН ДИАГНОСТИКАЛАУ- ДЫҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕРІ

Е.И. ИШКИНИН, Н.С. НУРҒАЛИЕВ, А.Ж. ЖЫЛҚАЙДАРОВА, З.Б. ГАСАНОВ, Б.Т. ОҢҒАРБАЕВ,
А.К. ОМАРБАЕВА

ҚР ДМ Қазақ онкология және радиология ҒЗИ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Қуық асты безі қатерлі ісігінің (ҚАБҚІ) ерте диагностикасы тұрғындар арасында ерлер елімінін алдын алудың маңызды шарасы болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Қуық асты безінің қатерлі ісігін анықтау үшін шектік деңгейдегі молекулярлық-генетикалық маркерлердің диагностикалық құндылығын бағалау.

Материал және әдістері. 338 ерлерден тұратын зерттеу тобында агрессивті ҚАБҚІ анықтау үшін молекулярлық-генетикалық маркерлерді анықтау бағаланды.

Нәтижелері және талқылауы. 69 науқаста (20,4%) ҚАБҚІ анықталды, олардың 17-де (5%) агрессивті формасы. Барлық науқастарға қосымша тереңдетілген зерттеулер нәтижесінде РН1-индексі («простатаның денсаулық индексі») зерттелінді. РН1-деңгейі 25-тен кемінде агрессивті қатерлі ісіктің бірде-бір жағдайы анықталмады, РН1 деңгейі 25,1 ден 30-ға дейін - 14,2%, РН1 деңгейі 30,1 ден 40 дейінгі деңгейде - 20,3%, РН1 деңгейі 41,1 ден 50 дейін - 30,2%, ал РН1 деңгейі 50,1 ден жоғары 21,1% агрессивті ҚАБҚІ анықталды.

РН1 шекаралық көрсеткіші: сезімталдығы - 94,2%, ерекшелігі - 91,1%.

Қорытынды. РН1 = 25 шектік деңгейі агрессивті ҚАБҚІ анықтаудағы айтарлықтай маңызды байланыс расталды.

Негізгі сөздер: қуық асты безінің қатерлі ісігі, ерте диагностика, молекулярлық-генетикалық зерттеулер.

S U M M A R Y

MOLECULAR GENETIC METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF AGGRESSIVE FORMS PROSTATE CANCER

YI ISHKININ, NS NURGALIYEV, AZh ZHYLKAIDAROVA, ZB GASSANOV,
BT ONGARBAYEV, AK OMARBAYEVA

Kazakh Institute of oncology & radiology, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Early detection of prostate cancer (PCa) is an important value to reduce deaths in the male population.

Контакты: Ишкинин Евгений Иванович, врач, PhD по специальности "Общественное здравоохранение", Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, email: ishkininy@gmail.com

Contacts: Yevgeniy I Ishkinin, medical doctor, PhD "Public Health" Kazakh Institute of Oncology & Radiology, Almaty c., email: ishkininy@gmail.com

Принято 28.09.2018

Purpose of the study. Evaluate the diagnostic value of molecular genetic markers at their breakpoints for the detection of aggressive prostate cancer.

Materials and methods. Study group of 338 men, the of measure molecular-genetic markers was performed for detection of aggressive PCa.

Results and discussion. PCa was detected for 69 patients (20.4%), 17 of them (5%) had aggressive forms, with no cases of aggressive cancer with a PHI level of less than 25, with a PHI range of 25.1 to 30 y 14.2% of aggressive PCa, with a PHI range of 30.1 to 40 in 20.3% of aggressive PCa, with a PHI range of 41.1 to 50 in 30.2% of aggressive PCa, with a PHI level above 50.1 in 21,1% aggressive PCa. Parameters for the border phi 25: sensitivity 94.2%, specificity 91.1%.

Conclusion. A significant relationship between the value of the PHI = 25 marker and the detection of PCa aggressive forms.

Keywords: prostate cancer, early diagnosis, molecular genetic studies.

For reference: Ishkinin YI, Nurgaliyev NS, Zhylkaidarova AZh, Gassanov ZB, Ongarbayev BT, Omarbayeva AK. Molecular genetic methods for the diagnosis of aggressive forms prostate cancer. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;9(195): 37-40 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-37-40

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым наиболее распространенным раком у мужчин во всем мире и шестой по распространенности причиной смерти [1]. В Казахстане после внедрения скрининговой программы эпидемиологическая ситуация значительно изменилась: заболеваемость увеличилась от 5,0 на 100 тысяч населения в 2011 году до 8,7‰ в 2016 году, отношение смертности к заболеваемости снизилось за этот период от 50 до 28,7%, ранг заболеваемости переместился с 12 на 7 место [2]. Однако на изменении смертности это не отразилось, возможной причиной является то, что скрининг направлен на выявление форм рака с доброкачественным, а не с агрессивным течением, которые как раз и формируют высокую общую смертность и одногодичную летальность.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, до 10% рака обусловлено генетическими изменениями [3]. Согласно исследованию Nordic Twin, до 57% риска развития РПЖ приходится на наследственные факторы [4, 5]. В ретроспективных исследованиях установили, что у более молодых носителей мутаций BRCA2 заболевание протекало агрессивно, с высокими показателями вовлеченности лимфатических узлов, отдаленными метастазами, более высокой смертностью по сравнению с носителями, статус мутации BRCA2 подтвержден как прогностический фактор для более худшего исхода [6].

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность молекулярно-генетических маркеров при их пограничных значениях для выявления агрессивного рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При соблюдении этических принципов, отраженных в Хельсинкской декларации безопасности пациентов [7] и в протоколах GCP, GLP, проводимых с участием людей, в соответствии с законодательством Республики Казахстан, отобрана группа исследования из 338 мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, средний возраст 56,4 года. Всем выполнен развернутый анализ изоформ ПСА, определение индекса здоровья простаты (PHI) на иммунохимических анализаторах «Beckman Coulter» по калибровке Hybritech. Всем пациентам, вне зависимости от уровня PHI, проведена пункционная биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования с последующим гистологическим исследованием в соответствии с общепринятыми международными стандартами и классификацией. Составление и анализ баз данных в программах Microsoft Excel, Microsoft Access. Статистическая обработка на персональном компьютере на программе SPSS Statistics версия 19. Тип распределения полученных данных по критерию Колмогорова-Смирнова не отличался от нормального. Сравнение данных с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Критическое значение критерия χ^2 Пирсона при уровне значимости $p=0,05$ и числе свободы 1 составляет 3,841. Анализ чувствительности и специфичности с построением кривой ROC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

РПЖ был выявлен у 69 больных (20,4%), из них у 17 больных (5%) агрессивные формы РПЖ, нераковые заболевания: простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), доброкачественная гиперплазия предстательной

Таблица 1 - Выявление РПЖ при границе 25

Уровни PHI	Всего	Рак	%	Не рак	%
PHI \geq 25	89	65	73,0%	24	27,0%
%	26,3	94,2		8,9	
PHI <25	249	4	12,6%	245	87,4%
%	73,7	5,8		91,1	
Итого	338	69	20,4%	269	79,6%

железы (ДГПЖ) и воспаление предстательной железы у 269 (79,6%) (табл. 1).

При РПЖ уровень РН1 ≥ 25 у 48 мужчин (88,9%), < 25 у 17 мужчин (26,2%). При выявлении других состояний уровень РН1 ≥ 25 у 6 мужчин (11,1%), < 25 у 118 мужчин (87,4%). Среднее значение числа РН1 $39,0 \pm 27,0$ среди всех исследованных мужчин. Среднее значение числа РН1 при РПЖ $54,6 \pm 30,8$. Среднее значение числа РН1 при других состояниях $25,9 \pm 13,2$. При сравнении способности выявления РПЖ по сравнению с выявлением не раковых состояний информация приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Граница уровня РН1 – выявление РПЖ

Уровень рН1	хи-квадрат (χ^2)	p - value
Ниже и ≥ 20	1,53	p=0,216
Ниже и ≥ 25	8,7	p=0,003
Ниже и ≥ 30	10,6	p=0,001
Ниже и ≥ 35	8,5	p=0,004
Ниже и ≥ 40	7,9	p=0,005
Ниже и ≥ 45	4,1	p=0,044
Ниже и ≥ 50	2,4	p=0,124

Связь порогового значения РН1 с выявляемостью РПЖ и с выявлением его агрессивных форм (число Глисона 7 и выше) приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Связь диапазона РН1 и агрессивного РПЖ

Диапазон РН1	Вероятность РПЖ	Число Глисона 1-7 (3+4)	Число Глисона 7 (4+3) - 10
0-20	14,3%	14,3%	0
20,1-25	15,8%	15,8%	0
25,1-30	26,1%	11,9%	14,2%
30,1-40	34,8%	14,5%	20,3%
40,1-50	56,5%	16,3%	30,2%
Больше 50	33,2%	12,1%	21,1%

При границе РН1 0 – 20 вероятность РПЖ 14,3%, от 20,1 до 25 15,8%, при этом ни одного случая агрессивного рака не было при уровне РН1 менее 25, при диапазоне РН1 от 25,1 до 30 вероятность РПЖ 26,1%, из них 14,2% агрессивный РПЖ, при диапазоне РН1 от 30,1 до 40 вероятность РПЖ 34,8%, из них 20,3% агрессивный РПЖ, при диапазоне РН1 от 41,1 до 50, вероятность РПЖ 56,5%, из них 30,2% агрессивный РПЖ, при уровне РН1 выше 50,1 вероятность РПЖ 33,2%, из них 21,1% агрессивный РПЖ.

Получены показатели для границы рН1 25: чувствительность 94,2% 95% ДИ (86,0 – 97,7), специфичность 91,1% 95% ДИ (87,1 – 93,9), положительное предсказательное значение 73,0% 95% ДИ (63,0 – 81,2), отрицательное предсказательное значение 98,4% 95% ДИ (95,9 – 99,4), диагностическая точность 91,7%, индекс ошибки – 0,06. Графическая характеристика выявления РПЖ и его агрессивных форм приведена на рисунке 1.

Получена ROC кривая, показывающая взаимосвязь чувствительности и специфичности для рН1 способность выявлять РПЖ, площадь под которой равна 0,587 95% ДИ (0, 0,516 ÷ 0,658) p=0,021. ROC кривая, показывающая взаимосвязь чувствительности и специфичности для рН1 в способности выявлять агрессивные формы РПЖ, площадь под которой равна 0,677 95% ДИ (0,578 ÷ 0,777) p=0,011.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ПСА — непрерывный параметр: чем выше значение, тем более вероятно существование РПЖ. Это означает, что не существует принятых универсальных верхних границ референсных значений [8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с концентрацией общего ПСА от 4 до 10 нг/мл и нормальными данными ПРИ простаты частота РПЖ достигает от 27 до 37% [9]. Специфичность определения РПЖ для РН1 составляет 41%, при чувствительности 90%, что более чем в два раза превосходит специфичность, полученную для свободного ПСА (18%) [10]. Эти результаты показывают, что параметр РН1 может повысить точность выявления РПЖ. Важным следствием является уменьшение числа ненужных биопсий у мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, а также выявление пациентов с агрессивными формами рака до проявления

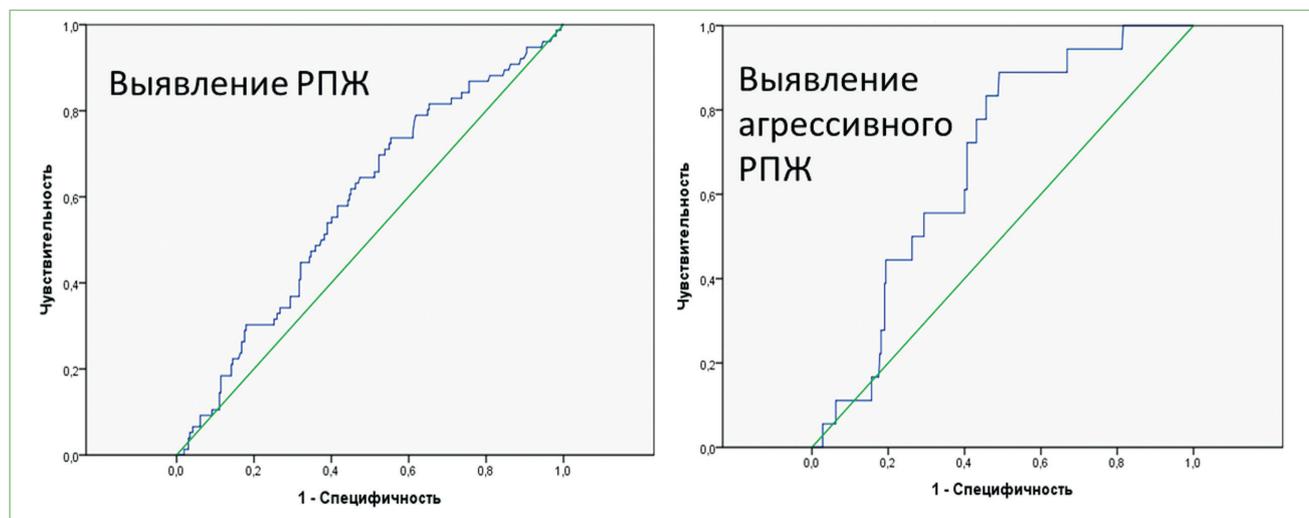


Рисунок 1 – ROC - кривая выявления РПЖ и его агрессивных форм

клинических симптомов [11]. В настоящее время казахстанскими учеными начато проведение молекулярно-генетических исследований РМЖ, колоректального рака – первых масштабных исследований по онкогенетике в Казахстане. Развитие данного направления по РПЖ позволят сформировать уникальный инновационный кластер научных разработок по молекулярной онкогенетике, которая в перспективе будет служить основой развития персонализированного скрининга и лечения злокачественных новообразований.

ВЫВОДЫ

Подтверждена достоверно значимая связь порогового значения РН1 = 25 с выявлением РПЖ и его агрессивных форм при проведении диагностики. Полученные результаты помогут определить подходы к персонализированно-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bancroft E.K. et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66(3). – P. 489-499. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. Epub 2014 Jan 15.
- 2 Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 год (статистические материалы). – Алматы, 2017. – 182 с.
- 3 Guide to cancer early diagnosis. – Geneva: World Health Organization; 2017.
- 4 Cheng H.H. et al. Prostate Cancer Screening in a New Era of Genetics. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 May 31. pii: S1558-7673(17)30161-1. doi: 10.1016/j.clgc.2017.05.024. [Epub ahead of print]
- 5 Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 68-76
- 6 Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1748–1757
- 7 Хельсинкская Декларация всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта” согласно редакции, принятой на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеа, Бразилия, 2013. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31638326#pos=0;0
- 8 Semjonow A., Brandt B., Oberpenning F., Roth S., Hertle L., Semjonow A., Brandt B., Oberpenning F., Roth S., Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatel-specific antigen values // *Prostate Suppl.* – 1996. – Vol. 7. – P. 3–16
- 9 Wolf Andrew M.D., Wender R.C., Etzioni R.B. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010 // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P. 70-98
- 10 Catalona W.J. 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. – Vol. 185(5). – P. 1650–1655
- 11 Современные подходы к диагностике и лечению рака предстательной железы. Методические рекомендации Есентаева С.Е., Нургалиев Н.С., Жылкайдарова А.Ж., Ишкинин Е.И., Аяпбергеннова Г.О., Ильинова З.Т. под редакцией д.м.н. Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2014. – 37с. ISBN 978-601-80100-3-3 Ученый Совет КазНИИОиР, Протокол №2 от 27 февраля 2014

му скринингу РПЖ и приведут к повышению выявления агрессивных форм РПЖ на более ранней стадии, что представляет собой важный социально-экономический эффект.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 Bancroft EK, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014;66(3):489-99. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. Epub 2014 Jan 15.
- 2 Kaydarova DR, Chingisova ZhK, Shatkovskaya OV. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2016 god (statisticheskie materialy)* [(Statistical Materials) of the Oncology Service of the Republic of Kazakhstan]. Алматы; 2017. P. 182
- 3 Guide to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
- 4 Cheng HH, et al. Prostate Cancer Screening in a New Era of Genetics. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 May 31. pii: S1558-7673(17)30161-1. doi: 10.1016/j.clgc.2017.05.024. [Epub ahead of print]
- 5 Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA.* 2016;315:68-76
- 6 Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:1748–57
- 7 *Khel'sinskaya Deklaratsiya vseмирnoy meditsinskoy assotsiatsii "Eticheskie printsipy provedeniya meditsinskikh issledovaniy s uchastiem cheloveka v kachestve sub"ekta" soglasno redaktsii prinyatoy na 64-oy General'noy Assamblee VMA* [The Helsinki Declaration of the All-Union Medical Association, "Ethical Principles of Medical Practice with Medical Personnel in Qualified Persons" is in line with the 64th edition of the General Assembly of the WMA.]. Fortaleza; Brazil, 2013. Available from: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31638326#pos=0;0
- 8 Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L, Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatel-specific antigen values. *Prostate Suppl.* 1996;7:3–16
- 9 Wolf Andrew MD, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010;60:70-98
- 10 Catalona WJ, 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
- 11 *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu raka predstatel'noy zhelezy. Metodicheskie rekomendatsii Esentaeva S.E., Nurgaliev N.S., Zhylkaydarova A.Zh., Ishkinin E.I., Ayapbergenova G.O., Il'yanova Z.T. pod redaktsiey d.m.n. Nurgazieva K.Sh.* [Nurgaliyev NS, Zhylkaydarova A.Zh., Ishkinin E.I. Guidelines for the screening of target groups of the male population for early detection of prostate cancer and ensuring its quality / ed. K.Sh. Nurgazieva and MK Alchinbaeva. with review and supplement]. Алматы: 2014.-37s. ISBN 978-601-80100-3-3 Scientific Council of KazNIIOiR, Protocol No 2 dated February 27, 2014