

Клинико-экономическое обоснование стратегии определения *РСА3* в моче при диагностике рака предстательной железы

А.В. Сивков¹, А.Д. Каприн², Г.Д. Ефремов¹, Д.С. Михайленко¹, М.В. Григорьева¹

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,

²ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

Сведения об авторах:

Сивков А.В., к.м.н. – первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Sivkov A.V. – Ph.D., Deputy Director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Каприн А.Д., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ – генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 8-495-945-19-35. Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3.

Kaprin A.D. – Ph.D., Professor, Associate member of Russian Science Academy, Honoured doctor of Russian federation – General Director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. Tel. 8-495-945-19-35. Russian Federation, 125284, Moscow, 2-nd Botkinskiy passway, 3.

Ефремов Г.Д., к.м.н. – заведующий лабораторией патологической анатомии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Efremov G.D. – Ph.D., Head of pathological anatomy laboratory with molecular genetics group of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Михайленко Д.С., к.м.н. – ведущий научный сотрудник лаборатории патологической анатомии с группой молекулярной генетики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Mikhailenko D.S. – Ph.D., Principal scientific officer of pathological anatomy laboratory with molecular genetics group of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Григорьева М.В. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Тел. 8-499-110-40-67. Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51.

Grigorieva M.V. – Postgraduate of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. Tel. 8-499-110-40-67. Russian federation, 105425, Moscow, 3-rd Parkovaya street, 51.

Ограничения стандартной модели ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), основанной на определении уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА), привели к необходимости поиска новых маркеров и методов для выявления данного заболевания. Для определения показаний к биопсии ПЖ наряду с ПСА было предложено применять различные диагностические алгоритмы, включающие ПСА и его изоформы, прогностические математические модели, учитывать результаты методов инструментальной диагностики, а также уровни биохимических и молекулярно-генетических маркеров [1, 2]. Одним из наиболее перспективных маркеров РПЖ является *РСА3* [3].

РСА3 (prostate cancer antigen 3) представляет собой некодирующую РНК. Ген был идентифицирован M.J. Bussemakers и соавт. в 1999 г., которые использовали методику полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [4]. В последующем для исследования экспрессии *РСА3* в ткани ПЖ были

предложены и другие методики: транскрипционно-опосредованная амплификация и гибридизация РНК in situ. Специфичность тканевого *РСА3* в отношении РПЖ превышает 90% [5, 6]. В 2003 г. D. Hessels и соавт. предложили проводить оценку экспрессии *РСА3* методом количественной ОТ-ПЦР не только в ткани, но и в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ [7]. В 2006 г. J. Groskopf и соавт. предложили определять экспрессию *РСА3* в моче с помощью транскрипционно-опосредованной амплификации [8]. На основе предложенной методики была разработана коммерческая тест-система «Progensa», которая в настоящее время широко используется в мировой практике. При исследовании экспрессии *РСА3* в моче с помощью различных модификаций ОТ-ПЦР чувствительность и специфичность маркера составляют 65-92,5% и 41,5-92%, соответственно [7, 9-14]. В тесте «Progensa», в зависимости от используемого порогового уровня, *РСА3* в моче демонстрирует чувствительность 18,6%-97,9% и специфичность 4,7%-95% [15-32].

Рядом авторов проведена оценка возможности стратификации риска РПЖ с помощью *РСА3*, исследователи определяли взаимосвязь между уровнем экспрессии маркера и степенью агрессивности РПЖ (клиническая и патоморфологическая стадия, степень дифференцировки по Gleason, объем опухоли, наличие экстрапростатического роста). Примечательно, что о наличии взаимосвязи между *РСА3* и агрессивностью РПЖ свидетельствуют данные исследований, в которых для оценки экспрессии *РСА3* в моче использовалась тест-система «Progensa» [25, 31-38], в то время как авторами, применявшими ОТ-ПЦР, продемонстрированы противоположные результаты [12-14].

Мнения относительно возможности включения оценки экспрессии *РСА3* в моче в стандарт диагностики РПЖ расходятся. FDA (U.S. Food and Drug Administration) рекомендует учитывать результаты данного исследования для принятия решения о выполнении повторной биопсии ПЖ у мужчин старше 50 лет. В то же время, по данным иссле-

дования, посвященного оценке экономической целесообразности применения маркера, выгода, достигнутая за счет исключения ненужных биопсий, не покрывает затрат на определение экспрессии *PCSA3* с помощью теста «Progensa» [39]. Основываясь на анализе «затраты-эффективность», NICE (National Institute for Health and Care Excellence) не рекомендовал включение теста *PCSA3* («Progensa») в стандартную модель обследования пациентов с подозрением на РПЖ в Великобритании [40].

Представленные в литературе данные о клинико-экономической эффективности *PCSA3* соответствуют дорогостоящему коммерческому тесту «Progensa», в то время как экономические аспекты применения других методик исследования экспрессии *PCSA3* в моче не оценивали.

Для улучшения диагностики РПЖ в НИИ урологии была предложена методика оценки экспрессии *PCSA3* в моче, основанная на ОТ-ПЦР в режиме реального времени. В нашей предыдущей статье представлены первые результаты клинической апробации предложенной методики [41]. На основании полученных данных была поставлена задача по продолжению набора клинического материала с последующей оценкой экономической целесообразности исследования экспрессии *PCSA3* в моче и разработкой стратегии применения маркера на практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический материал

Для оценки эффективности метода определения экспрессии *PCSA3*, была проанализирована выборка, представленная образцами постмассажной мочи, полученными от 110 мужчин (44-85 лет) с подозрением на РПЖ (повышение уровня сывороточного ПСА; данные за РПЖ при пальцевом ректальном исследовании), направленных на трансректальную биопсию ПЖ. Во всех случаях окончательный диагноз был установлен на основании результа-

тов патоморфологического исследования.

Трансректальную биопсию ПЖ выполняли под УЗ-контролем (B&K ProFocus) по стандартной схеме из 14 точек с помощью биопсийного пистолета Pro-Mag 2 иглами 16G.

Сбор мочи во всех случаях производили перед выполнением биопсии. Экспрессию *PCSA3* в моче определяли с помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Методика детально была описана нами ранее [41].

Статистические расчеты

Статистическая обработка данных была проведена в программе MedCalc. Для описательной статистики использованы медиана, 25 и 75 процентиля, а для оценки достоверности различий – непараметрический критерий Манна-Уитни. Для определения корреляционных зависимостей применен непараметрический критерий Спирмена. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность были рассчитаны по стандартным формулам. Оптимальный пороговый уровень *PCSA3* в моче был определен с помощью ROC-анализа. Для дополнительной оценки диагностической значимости *PCSA3* был рассчитан показатель площади под ROC-кривой (AUC).

Расчет себестоимости исследования экспрессии *PCSA3* в моче

Расчет себестоимости исследования экспрессии *PCSA3* в моче осуществляли в соответствии с методикой, описанной в приложении №13 «Расчет себестоимости лабораторного анализа» приказа МЗ и СР РФ №380 от 25.12.1997, по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{Себестоимость медицинской услуги} \\ & = \\ & \text{Расходы на оплату труда основного} \\ & \quad \text{персонала} \\ & + \\ & \text{Начисления на выплаты по оплате} \\ & \quad \text{труда основного персонала} \\ & + \\ & \text{Прямые материальные расходы} \\ & + \\ & \text{Расходы на амортизацию оборудования} \\ & + \\ & \text{Накладные расходы} \end{aligned}$$

Все показатели были рассчитаны в российских рублях.

Расчет стоимости диагностики РПЖ

Для расчета затрат на диагностику РПЖ у 1 пациента были использованы данные о стоимости медицинских услуг, приведенные в Тарифном соглашении на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год (Приложение № 6; Приложение № 8.2).

Экономическое моделирование

С целью оценки экономической целесообразности включения *PCSA3* в алгоритм диагностики РПЖ, было проведено экономическое моделирование с построением «дерева решений». Выполнен сравнительный анализ клинико-экономической эффективности стандартной схемы диагностики РПЖ (при уровне сывороточного ПСА 4-10 нг/мл) и схемы, включающей определение *PCSA3* в моче (со стратификацией пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования), из расчета на 10 000 человек.

Для моделирования распределения значений *PCSA3* в выборке из 10 000 человек, в программе MsExcel была выполнена генерация случайных величин по вариационному ряду. В результате проведения вариационного анализа исходной выборки (n=110), было выделено 5 диапазонов значений. Генерация случайных чисел выполнена с учетом распределения случайной величины в выбранных диапазонах. Для моделирования вероятности обнаружения РПЖ при биопсии у 10 000 пациентов с уровнем сывороточного ПСА 4-10 нг/мл использованы данные популяционного исследования 36316 биоптатов [42].

Для сравнения затрат на диагностику РПЖ по стандартной схеме и по схеме, включающей исследование *PCSA3* в моче, была рассчитана стоимость отдельных этапов, а также общая стоимость каждой ветви алгоритма. Оценку необоснованных затрат на биопсию ПЖ проводили с учетом числа истинно и ложноположительных результатов. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

PCSA3 в моче

В соответствии с результатами патоморфологического заключения, исследуемая выборка образцов мочи (n=110) была разделена на две подгруппы: I (n=59) – РПЖ и II (n=51) – ДППЖ и/или хронический простатит. Различия уровней экспрессии *PCSA3* между I и II подгруппами были определены как статистически значимые (табл. 1).

С помощью ROC-анализа, был определен наиболее оптимальный пороговый уровень для значения *PCSA3* в моче $\leq 1,23$, которому соответствовали диагностическая точность **81,8%**, чувствительность **76,3%** и специфичность **88,2%**.

Показатель AUC *PCSA3* в моче составил 0,879 95% ДИ(0,803-0,933), что подтверждает высокую диагностическую значимость маркера (рис. 1).

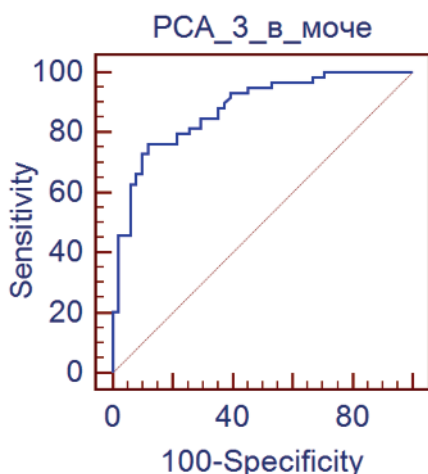


Рис. 1. ROC-кривая *PCSA3* в моче

Не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем экспрессии *PCSA3* в моче и степенью дифференцировки опухоли по Gleason ($p > 0,05$). Таким образом, экспрессия *PCSA3* в моче не позволяет судить об агрессивности РПЖ.

Таблица 1. Сравнение показателей экспрессии *PCSA3* в моче у пациентов с РПЖ (М-I) и доброкачественными заболеваниями ПЖ (М-II)

Показатели	I (n=59) Me (25%;75%)	II (n=51) Me (25%;75%)	Уровень значимости
Возраст (лет)	65,00 (60,25;70,75)	62,00 (58,00;67,00)	$p < 0,05$
Общий ПСА (нг/мл)	7,55 (5,40;11,00)	5,90 (4,09;8,44)	$p < 0,05$
<i>PCSA3</i>	-0,20 (-0,94;1,22)	4,09 (2,06;6,41)	$p < 0,01$

Стоимость методов диагностики РПЖ для экономического моделирования

В расчет себестоимости исследования экспрессии *PCSA3* в моче с методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени были включены следующие показатели:

1. Расходы на оплату труда основного персонала = 30,47 руб.

2. Начисления на выплаты по оплате труда основного персонала = 9,20 руб.

3. Прямые материальные расходы = 626,27 руб.

4. Расходы на амортизацию оборудования = 44,36 руб.

5. Накладные расходы = 29,30 руб.

Таким образом, себестоимость исследования экспрессии *PCSA3* в моче составила **739,60148 руб.**

В расчет затрат на определение уровня экспрессии *PCSA3* в моче включена себестоимость следующих услуг:

- массаж ПЖ, взятие сока предстательной железы (код услуги 5004) 44,91 руб.;

- исследование экспрессии *PCSA3* в моче методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени 739,60 руб.

Таким образом, затраты на определение уровня экспрессии *PCSA3* в моче у 1 человека составили **784,51 руб.**

В расчет затрат на определение уровня сывороточного ПСА включена себестоимость следующих услуг:

- взятие крови из вены, кровопускание (код услуги 2004) 50,58 руб.;

- определение простатического антигена (PSA) (код услуги 28071) 157,79 руб.

Таким образом, затраты на определение уровня сывороточного ПСА у 1 человека составили **208,37 руб.**

В расчет затрат на биопсию ПЖ с гистологическим исследованием биоптатов включена себестоимость следующих услуг:

- биопсия предстательной железы (код услуги 52408) 1217,86 руб.;

- гистологическое исследование одного тканевого фрагмента биопсийного (операционного и диагностического) материала с применением дополнительных гистологических и/или гистохимических окрашиваний, а также декальцинации (код услуги 129006) 2218,20 руб.

Таким образом, затраты на биопсию ПЖ с гистологическим исследованием биоптатов у 1 человека составили **3436,06 руб.**

Клинико-экономический анализ

С помощью экономического моделирования проведен сравнительный анализ клинико-экономической эффективности стандартной схемы диагностики РПЖ из расчета на 10 000 человек (при уровне сывороточного ПСА 4-10 нг/мл со схемой, включающей определение *PCSA3* в моче (со стратификацией пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования).

По данным популяционного исследования, выполненного S.M. Gilbert и соавт., при анализе 36 316 биоптатов, вероятность обнаружения РПЖ у пациентов с уровнем сывороточного ПСА 4-10 нг/мл составляет 30,08% [42]. Следовательно, при обследовании, 10 000 человек с уровнем сывороточного ПСА 4-10 нг/мл, численность лиц с РПЖ составит 3008 человек (30,08%), а численность здоровых лиц – **6 992 человек (69,92%)**.

Чистая стоимость диагностики РПЖ у 10000 человек с помощью стандартного алгоритма (определение уровня сывороточного ПСА с последующей биопсией ПЖ) составит **36 444 300,00 руб.**

Затраты на исследование уровня сывороточного ПСА и уровня экспрессии *PCSA3* в моче у 10 000 человек составят 9 928 814,80 руб.

С помощью имитационного

моделирования (генерация случайной величины по вариационному ряду) определено, что при исследовании экспрессии *PCSA3* в моче у 10 000 человек, значения распределяются следующим образом: тест отрицательный – экспрессия *PCSA3* не обнаружена (n=5508), тест положительный – гиперэкспрессия *PCSA3* (n=4492).

Пациенты с гиперэкспрессией *PCSA3* в моче будут направлены на биопсию ПЖ, стоимость которой составит 15 434 781,52 руб.

Стоимость диагностики РПЖ у 10 000 человек с помощью алгоритма, включающего *PCSA3*, составит **25 363 593,32 руб.**

Таким образом, экономия за счет исключения ненужных биопсий с помощью алгоритма, включающего исследование уровня экспрессии *PCSA3* в моче, составит **11 080 706,68 руб.**

Число истинно положительных и ложноположительных результатов сывороточного ПСА при уровне 4-10 нг/мл будет соответствовать числу лиц с заболеванием (n= 3008) и числу здоровых лиц (n= 6992), соответственно. Число истинно положительных результатов *PCSA3* будет также соответствовать числу лиц с заболеванием – 3008, а число ложноположительных ре-

зультатов *PCSA3* будет меньше и составит 1484. Суммарная стоимость биопсии ПЖ при истинно положительных результатах ПСА составит **10 335 668,48 руб.**, а при ложноположительных – **24 024 931,52 руб.** Суммарная стоимость биопсии ПЖ при истинно положительных результатах *PCSA3* составит **10 335 668,48 руб.**, а при ложноположительных – **5 099 113,04 руб.**

Таким образом, обоснованные и необоснованные затраты на биопсию в стандартной диагностической модели составят 10 335 668,48 руб. (30,08% от 34 360 600 руб.) и 24 024 931,52 руб. (69,92% от 34 360 600 руб.), соответственно. Обоснованные и необоснованные затраты на биопсию в диагностической модели, основанной на *PCSA3*, составят 10 335 668,48 руб (66,96% от 15 434 781,52 руб.) и 5 099 113,04 руб. (33,04% от 15 434 781,52 руб.), соответственно.

С помощью экономического моделирования (10 000 человек) продемонстрировано, что применение для диагностики РПЖ схемы, включающей определение *PCSA3* в моче с использованием праймеров российского производства (со стратификацией пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования) является эко-

номически более целесообразным в сравнении со стандартной схемой (при уровне сывороточного ПСА 4-10 нг/мл). Доля необоснованных затрат на биопсию в стандартной диагностической модели будет значительно выше, в сравнении с диагностической моделью, включающей *PCSA3* в моче: 24 024 931,52 руб. (69,92% от 34 360 600 рублей) и 5 099 113,04 рублей (33,04% от 15 434 781,52 рублей), соответственно. Предполагаемая выгода, достигнутая за счет исключения ненужных биопсий с помощью *PCSA3*, составит 11 080 706,68 руб. Результаты экономического моделирования проиллюстрированы с помощью «дерева решений» (рис. 2).

Алгоритм применения *PCSA3*

В соответствии с результатами настоящей работы, установлены следующие показания к исследованию экспрессии *PCSA3* в постмассажной моче методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени: для принятия решения о биопсии ПЖ у пациентов с уровнем сывороточного ПСА от 4 до 10 нг/мл. Уровень экспрессии *PCSA3* в моче ≤ 1,23 является показанием к проведению биопсии ПЖ.

Согласно результатам, полученным на предыдущем этапе настоящего исследования, при пороговом уровне *PCSA3* в ткани ≤5,7, маркер демонстрирует диагностическую точность 88,0%, чувствительность 95,0% и специфичность 86,2% [41]. Таким образом, можно выделить следующие показания для оценки *PCSA3* в ткани ПЖ методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени: для принятия решения о повторной биопсии (при отрицательных результатах первичной) у пациентов с уровнем сывороточного ПСА более 10 нг/мл или гиперэкспрессией *PCSA3* в моче. Уровень экспрессии *PCSA3* ≤ 5,73 в ткани ПЖ при отрицательных результатах стандартной биопсии – является показанием к проведению повторной биопсии.

Таким образом, предложен алгоритм диагностики РПЖ,

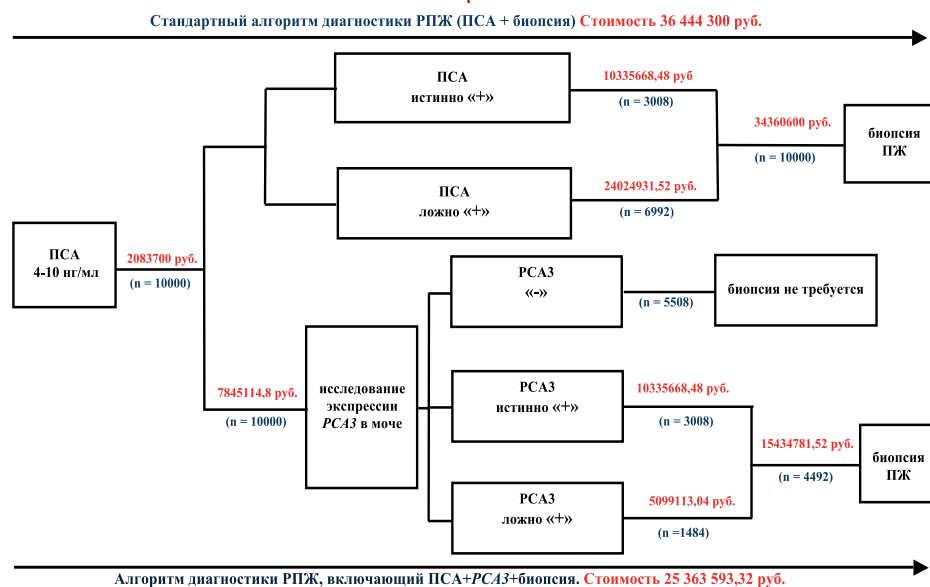


Рис. 2. Дерево решений и стоимость этапов диагностики РПЖ

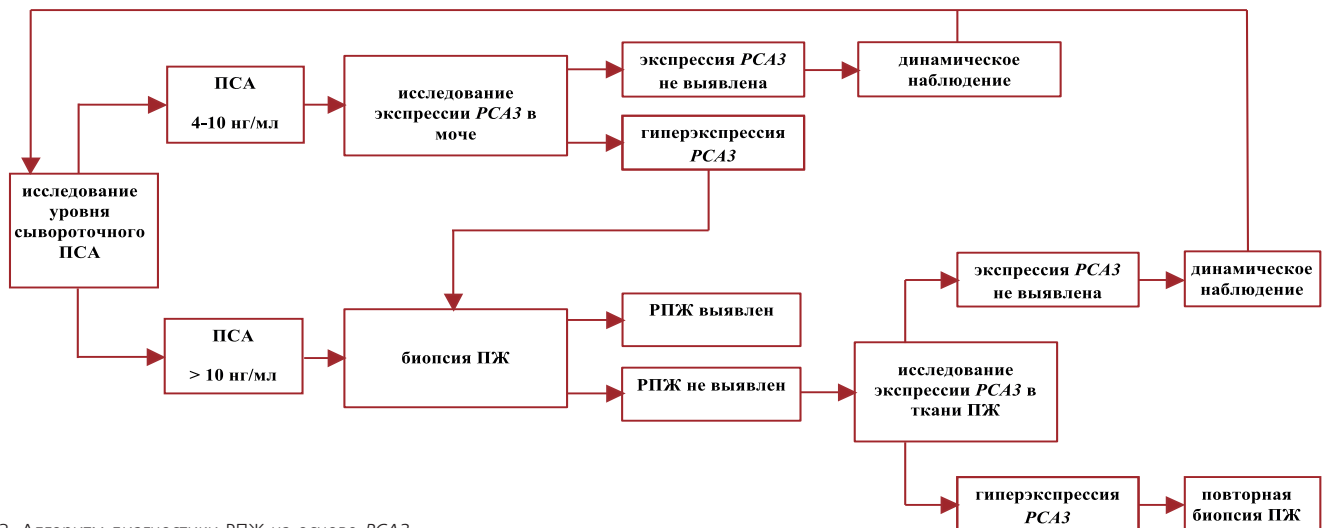


Рис. 3. Алгоритм диагностики РПЖ на основе РСА3

включающий определение экспрессии РСА3 в моче и ткани ПЖ (рис. 3)

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о диагностической эффективности РСА3 в моче, продемонстрированные в настоящей работе, сопоставимы с результатами авторов, использовавших ОТ-ПЦР для определения экспрессии РСА3 в моче [7, 9-14].

Нами не было выявлено статистически значимой корреляции между экспрессией РСА3 в моче со степенью дифференцировки опухоли по Gleason, что сопоставимо с результатами других авторов, использовавших ОТ-ПЦР [12-14].

С помощью экономического моделирования продемонстрировано, что, несмотря на более высокую стоимость в сравнении с исследованием уровня сывороточного ПСА,

определение экспрессии РСА3 в моче позволяет сократить расходы на раннюю диагностику РПЖ у пациентов с уровнем ПСА 4-10 нг/мл. Благодаря высокой диагностической значимости, РСА3 позволяет исключить значительное число ненужных биопсий. Результаты настоящего исследования отличны от данных других авторов [39, 40], которые исследовали экономическую эффективность тест-системы «Progensa». Вероятно, это обусловлено значительно более высокой стоимостью исследования экспрессии РСА3 с помощью коммерческой тест-системы «Progensa». Также причиной могут быть различия показателей диагностической значимости РСА3, которые варьируют в зависимости от применяемой методики исследования (настоящая работа выполнена с использованием оригинальных праймеров российского производства).

ВЫВОДЫ

Результаты настоящей работы подтверждают высокую диагностическую эффективность исследования экспрессии РСА3 в моче методом ОТ-ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени в отношении РПЖ.

Установлено, что прогнозировать степень агрессивности РПЖ на основании уровня экспрессии РСА3 в моче, не представляется возможным.

Продemonстрированы клинические и экономические преимущества определения РСА3 в моче в сравнении с сывороточным ПСА.

Разработана стратегия применения исследования экспрессии РСА3 в постмассажной моче и биоптатах. Предложен диагностический алгоритм, применение которого позволит оптимизировать затраты на раннее выявление РПЖ, за счет сокращения числа ненужных биопсий. ■

Резюме:

Актуальность. РСА3 демонстрирует высокую диагностическую значимость в отношении РПЖ. Немногочисленные исследования клинико-экономической эффективности РСА3, посвящены дорогостоящему тесту «Progensa». Экономические аспекты применения других методик оценки экспрессии РСА3 не изучены.

Цель работы - исследование диагностической значимости предложенной в НИИ урологии методики оценки экспрессии РСА3 в моче, основанной на ОТ-ПЦР в реальном времени с последующей оценкой экономической целесообразности опре-

Summary:

Clinical economic justification of a strategy of determination of PCA3 in urine for diagnosis of prostate cancer

Relevance. PCA3 demonstrated a high diagnostic value in relation to prostate cancer. The few studies of clinical and cost-effectiveness of PCA3 dedicated to costly test "Progensa". Economic aspects of the use of other methods of assessment of PCA3 expression has not been studied.

The aim of this study was to investigate the diagnostic

деления экспрессии *PCA3* в моче и разработкой стратегии применения маркера на практике.

Материал и методы. Проанализирована выборка образцов постмассажной мочи, полученных от 110 мужчин (44-85 лет). Оценивали уровень сывороточного ПСА, патоморфологические результаты, экспрессию *PCA3* в моче.

Экономическую целесообразность включения *PCA3* в алгоритм диагностики РПЖ, оценивали с помощью экономического моделирования с построением «дерева решений».

Результаты. Определен пороговый уровень для *PCA3* в моче $\leq 1,23$, которому соответствовали диагностическая точность 81,8%, чувствительность 76,3%, специфичность 88,2%, AUC 0,879 95% ДИ(0,803-0,933).

С помощью экономического моделирования (10 000 человек) продемонстрировано, что применение для диагностики РПЖ схемы, включающей определение *PCA3*, является экономически более целесообразным в сравнении со стандартной схемой (при уровне ПСА 4-10 нг/мл). Доля необоснованных затрат на биопсию в стандартной диагностической модели (24 024 931,52 руб.) будет значительно выше, в сравнении с диагностической моделью, включающей *PCA3* в моче (5 099 113,04 руб.). В результате исключения ненужных биопсий с помощью *PCA3*, предполагаемая выгода составит 11 080 706,68 руб.

Выводы. Продemonстрировано, что, несмотря на более высокую стоимость в сравнении с исследованием уровня сывороточного ПСА, *PCA3* в моче является более надежным маркером, и позволяет сократить расходы на раннюю диагностику РПЖ у пациентов с уровнем ПСА 4-10 нг/мл, за счет исключения ненужных биопсий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

significance of the evaluation method of the expression of *PCA3* in urine, suggested in the Research Institute of Urology and based on the real-time PCR followed by evaluation of the economic feasibility for determining the expression of *PCA3* in the urine and the development of strategy for its integration into the practice.

Material and methods. Analyzed post massage urine samples were obtained from 110 men (44-85 years). We have evaluated the level of serum PSA, pathologic data and expression of *PCA3* in the urine.

Economic feasibility for the inclusion of *PCA3* in the prostate cancer diagnostic algorithm was evaluated by economic modeling using the decision curve analysis.

Results. Threshold level for *PCA3* in the urine was defined as ≤ 1.23 , which is consistent with the diagnostic accuracy of 81.8%, sensitivity of 76.3%, specificity of 88.2% and AUC 0.879 with 95% CI(0.803-0.933).

Economic simulation (10,000 people) demonstrated that the use of the scheme including the determination of the *PCA3* for the diagnosis of PCA is more economically feasible in comparison with the standard scheme (with PSA levels of 4-10 ng/ml). The proportion of unjustified costs on the biopsy in standard diagnostic model (24 024 931.52 RUB) will be much higher in comparison with the diagnostic model including *PCA3* in the urine (5 099 113,04 RUB). By eliminating unnecessary biopsies via using *PCA3* the estimated benefits will be RUB 11080706,68.

Conclusions. It is demonstrated that, despite the higher cost in comparison with the use of the serum PSA, *PCA3* in the urine is a more reliable marker, and allows to reduce the cost of early diagnosis of prostate cancer in patients with PSA levels of 4-10 ng/ml by eliminating unnecessary biopsies.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, молекулярно-генетический тест, *PCA3*, клинико-экономический анализ.

Key words: prostate cancer, diagnostics, molecular-genetic test, *PCA3*, clinical and economic analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3(2):120-9.
2. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26(5):848-64.
3. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* gene fusion. *J Urol.* 2012; 187:795-801.
4. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-9.
5. Warrick JI, Tomlins SA, Carskadon SL, Young AM, Siddiqui J, Wei JT, et al. Evaluation of tissue *PCA3* expression in prostate cancer by RNA in situ hybridization--a correlative study with urine *PCA3* and *TMPRSS2-ERG*. *Mod Pathol* 2014;27(4):609-20.
6. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Tetu B. Identification of *PCA3* (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol* 2007;20:1121-27.
7. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3(*PCA3*)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
8. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA *PCA3* Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Chem* 2006;52(6):1089-95.
9. Van Gils MP, Hessels D, Van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL. The time-resolved fluorescence-based *PCA3* test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin cancer res* 2007;13:939-43.
10. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quan-

- titative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181(6):2508-13.
11. Ng CF, Chiu PKF, Lam NY, Yeung R, Chow J, Chan B. The role of urine prostate cancer antigen 3 mRNA levels in the diagnosis of prostate cancer among Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2012;18:459-65.
 12. Foj L, Milà M, Mengual L, Luque P, Alcaraz A, Jiménez W, et al. Real-time PCR PCA3 assay is a useful test measured in urine to improve prostate cancer detection. *Clinica Chimica Acta* 2014;435:53-8.
 13. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В., и др. Российская тест-система PCA3: первые результаты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;2:44-9.
 14. Wang FB, Chen R, Ren SC, Shi XL, Zhu YS, Zhang W, et al. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy. *Asian J Androl* 2016;18:1-6.
 15. Marks LS, Fradet Y, Lim Deras I, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-35.
 16. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-88.
 17. Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
 18. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-09.
 19. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ. PCA3 Urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. *Urology* 2009;73:363-8.
 20. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer* 2009;115:3879-86.
 21. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol* 2010;58:475-81.
 22. Rigau M, Morote J, Mir MC, Ballesteros C, Ortega I, Sanchez A, et al. PSRG and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine. *Prostate* 2010;70:1760-7.
 23. Auprich M, Haese A, Walz J, Pummer K, De La Taille A, Graefen M, et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010;58:727-32.
 24. Vlaeminck-Guillem V, Campos-Fernandes JL, Champetier D, Chikh K, Decaussin-Petrucci M, Devonec M, et al. Value of PCA3 urinary test for prostate biopsy decision: the Lyon-Sud University Hospital experience. *Ann Biol Clin* 2011;69:31-9.
 25. De La Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, De Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185:2119-25.
 26. Pepe P1, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F. PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off: 20 or 35? *Int Braz J Urol* 2012;38(4):489-95.
 27. Salagierski M, Mulders P, Schalken JA. Predicting prostate biopsy outcome using a PCA3-based nomogram in a Polish cohort. *Anticancer Res* 2013;33:553-8.
 28. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111(6):928-33.
 29. Charles TPF, Cedex P. Urinary PCA3 urine in patients with a first negative prostate biopsy: 5-year follow-up. *Eur Urol* 2014;13:347.
 30. Capoluongo E, Zambon CF, Basso D, Boccia S, Rocchetti S, Leoncini E, et al. PCA3 score of 20 could improve prostate cancer detection: results obtained on 734 Italian individuals. *Clin Chim Acta* 2014;429:46-50.
 31. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, Decaussin-Petrucci M, Paparel P, Perrin P et al. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Prog Urol* 2015;25(16):1160-8.
 32. Merola R, Tomao L, Antenucci A, Sperduti I, Sentinelli S, Masi S, et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2015;34(1):15.
 33. Durand X, Xylinas E, Radulescu C, Haus-Cheymol R, Moutereau S, Ploussard G, et al. The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110:43-9.
 34. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:422-9.
 35. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinicopathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70(1):10-6.
 36. Leyten GHJM, Wierenga EA, Michiel Sedelaar JP, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO, et al. Value of PCA3 to Predict Biopsy Outcome and Its Potential Role in Selecting Patients for Multiparametric MRI. *International Journal of Molecular Sciences* 2013;14(6):11347-55.
 37. Haese A., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8.
 38. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215-22.
 39. Nepple K. Cost-analysis of pca3 versus PSA in the detection of prostate cancer in men with a prior negative biopsy. In: Stroppe S., Kibel A., Sandhu G., Wiegand L., Kymes S, editors. *General & Epidemiological Trends & Socioeconomics: Practice Patterns, Cost Effectiveness I. AUA 2012 Annual Meeting. USA. 2012. Abstract №135.*
 40. Diagnosis and monitoring of prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index (PHI). National Institute for Health and Care Excellence, 2014:39-41.
 41. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Григорьева М.В., Войтко Д.А., и др. PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике РПЖ: первый опыт применения комбинации маркеров в России. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;2:30-36.
 42. Gilbert S.M., Cavallo C.B., Kahane H., Lowe F.C. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-553.

REFERENCES (13, 41)

13. Sidorenkov A.V., Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Pavlov K.A., Shkoporov A.N., Hohlova E.V., et al. Rossiyskaya test-sistema PCA3: pervyye rezultaty. [Russian PCA3 test-system: first results]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;2:44-9. (In Russian)
41. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D., Mikhaylenko D.S., Grigoryeva M.V., Voytko D.A., et al. PCA3 i TMPRSS2-ERG v diagnostike RPZh: pervyyi opyt primeneniya kombinatsii markerov v Rossii. [The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;2:30-36. (In Russian)

*Первая скрипка
в дистанционном
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии - UroEdu.ru



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца