

Маркеры рака предстательной железы

Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров

Кафедра урологии МГМСУ, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее изученным, и в то же время, наиболее противоречивым из всех онкоурологических заболеваний. РПЖ является единственной опухолью солидного органа, при диагностике которой методы визуализации играют неосновную роль, а результат биопсии зависит во многом от удачи. РПЖ – это единственная опухоль, когда диагноз может быть установлен в отсутствие каких-либо клинических, радиологических или ультразвуковых проявлений заболевания.

НОВЫЕ МАРКЕРЫ РПЖ В МИРЕ

С 18 по 22 марта 2011 г. в Вене проходил конгресс Европейской ассоциации урологов, где было несколько сессий, посвященных диагностике РПЖ – и в частности, маркерам рака. Обсуждался целый ряд новых маркеров: это

Свободный ПСА = проПСА + иПСА + неактивный ПСА

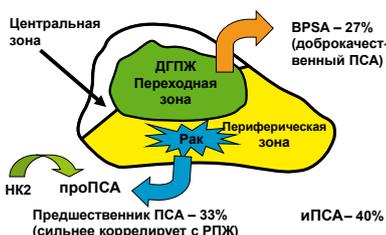


Рисунок 1. Формы свободного ПСА

и саркозин, который превосходит по своему прогностическому значению общий ПСА, и соотношение свободный/общий ПСА у мужчин с общим ПСА менее 4 нг/мл. Предлагалось для диагностики РПЖ использовать панель антигенов, протеомный анализ семенной плазмы, время удвоения ПСА и ряд других показателей. Мы в последние годы много говорим про новый многообещающий маркер РПЖ – РСА3. В 2010 г. в журнале «Европейская урология» опубликована статья о том, что РСА3, как скрининговый тест первой линии, достоверно улучшает выявляемость РПЖ, имеет лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с общим ПСА. Этот тест в России применяется очень редко, потому что помимо всех клинических нерешенных вопросов, имеющих в отношении его использования в повседневной практике, известно, что это достаточно дорогостоящее исследование (рисунок 1).

Другой тест, который все чаще изучается в последнее время и о котором появляется все больше публикаций – это анализ на проПСА и, в частности, на -2проПСА. Известно, что проПСА является формой свободного ПСА, и в большей степени он коррелирует с раком предстательной железы, тогда как другая форма свободного ПСА, называемая би-ПСА

Prostate cancer markers

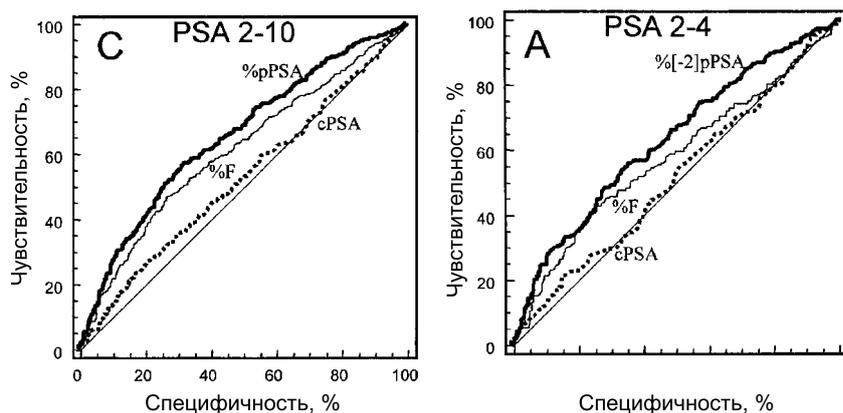
D. Pushkar, A. Govorov

(или доброкачественный ПСА), коррелирует с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (рисунок 2). Еще в 2003 г. Catalona с соавт. продемонстрировали, что специфичность -2проПСА выше, чем специфичность свободного и связанного ПСА при значении общего ПСА от 2 до 10 нг/мл (Catalona, 2003). Mikolajczyk S.D. с соавт. показали, что использование данного теста улучшает выявляемость РПЖ у больных с общим ПСА от 4 до 10 нг/мл и при соотношении свободного к общему ПСА более 25% («Journal of Urology», 2008). Было также показано, что использование показателя -2проПСА улучшает выявляемость РПЖ при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл. Stephan C. с соавт. в 2009 г. продемонстрировали, что -2проПСА коррелирует не только с выявляемостью рака предстательной железы, но также и со степенью его злокачественности. Было показано, что при определении данного маркера прослеживается достоверная корреляция с патологической стадией после радикальной простатэктомии (в т.ч. со стадией Т3-4), и имеется прямая зависимость с

суммой баллов по Глисон (более, или менее 7 баллов) (таблица 1).

В публикации 2009 г. Макаров с соавторами (США) показали, что -2проПСА позволяет определить, у каких пациентов может развиваться агрессивный рак предстательной железы при активном наблюдении. Было продемонстрировано, у каких больных на основании данного анализа можно прогнозировать появление так называемой «неблагоприятной» контрольной биопсии. К «неблагоприятной» биопсии авторы относили выявление при контрольной биопсии суммы баллов по Глисон 7 или выше, наличие трех или более позитивных столбиков или выявление РПЖ более, чем в 50% ткани любого столбика. На основании данного анализа был создан «индекс здоровья предстательной железы» (по-английски его называют phi («фай») – Prostate Health Index). Phi – это буква греческого алфавита. Данный показатель автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе на основании сочетания результатов определения общего ПСА, свободного ПСА и -2проПСА. Известен ряд публикаций, показавших, что прогностическое значение phi в дифференцировке между раком и доброкачественными заболеваниями предстательной железы у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл и нормальных данных пальцевого ректального исследования) достоверно выше, чем у используемого нами показателя общего ПСА, или соотношения свободного ПСА к общему ПСА (рисунок 3).

В прошлом году Lee с соавт. в «Journal of Urology» представили работу о роли -2проПСА и показателя phi в выявляемости рака предстательной железы в скрининговой программе (Lee, 2010). Авторы отметили, что это первое



Catalona et al, J Urol 2003; 170: 2181

Рисунок 2. Специфичность [-2]проПСА выше, чем у своб. и связанного ПСА при общем ПСА 2-10 нг/мл

проспективное исследование по данному вопросу, а также продемонстрировали, что указанные показатели позволяют спрогнозировать, у кого из больных будет выявлен рак предстательной железы или доброкачественная гиперплазия в рамках скрининговой программы (при «нормальном» пальцевом ректальном исследовании и уровне общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл).

Другая публикация 2010 г. – европейская, которая, может быть, чем-то нам ближе, потому что есть данные о том, что эпидемиология рака простаты в США и в Европе различается. В рамках мультицентрового исследования Янссен с соавт. показали, что на основании определения -2проПСА и показателя phi значительно улучшается прогностическое значение, специфичность и чувствительность данных тестов по срав-

нению с общим ПСА и свободным ПСА. Также было отмечено, что при использовании -2проПСА можно достоверно выявлять РПЖ высокой степени злокачественности (рисунок 4).

Предпринимались попытки (правда, не прямые) сравнить показатель phi с ПСА3. Было продемонстрировано, что процент позитивных биопсий при определении ПСА3 и показателя phi примерно одинаков. Разные авторы указывали на такое преимущество показателя phi в данном случае, как значительно меньшую стоимость по сравнению с анализом на ПСА3. Если вернуться к конгрессу Европейской ассоциации урологов 2011 г., на последней сессии «Научные сувениры» в разделе, посвященном маркерам РПЖ, как раз упоминались два постера об определении -2проПСА. Группа авторов из Австрии (Тироль) по-

Таблица 1. -2проПСА коррелирует со степенью злокачественности РПЖ

Параметры	p стадия			Сумма Глисона		
	pT1/2	pT3/4	P	< 7	≥ 7	P
Число образцов	194	70		102	162	
Общий ПСА (нг/мл)	5,2	6,2	0,011	5,3	5,5	0,66
% св ПСА	13,6	11,2	0,018	14,0	11,9	0,008
-2пПСА (нг/мл)	10,2	12,7	0,023	10,2	11,0	0,14
%-2пПСА	15,8	18,4	0,0015	15,3	18,0	< 0,0001
-2пПСА / %ПСА	0,79	1,09	< 0,0001	0,74	0,95	0,0003

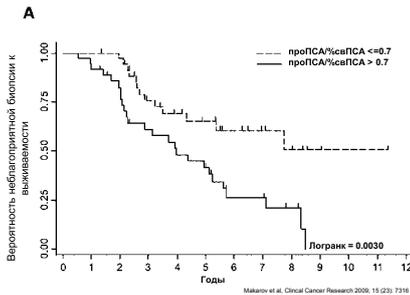


Рисунок 3. [-2]проПСА позволяет определить риск развития агрессивного РПЖ при активном наблюдении

казала, что -2проПСА является достоверным предиктором суммы баллов по Глисону, позволяющим отличить локализованный РПЖ от местнораспространенного. Другая группа авторов (Нава и соавт., Италия) в европейском проспективном исследовании продемонстрировала, что -2проПСА и phi имеют чувствительность, специфичность и позитивное прогностическое значение выше, чем у анализа крови на общий ПСА.

МАРКЕРЫ РПЖ В РОССИИ

В России в ноябре 2010 г. открылся протокол по данному вопросу. В настоящее время в нем участвует клиника урологии МГМСУ и ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития. Протокол называется «Значение тестов -2проПСА и индекса здоровья предстательной железы при ранней диагностике у больных с уровнем общего ПСА крови от 2,5 до 10 нг/мл». Критериями включения в это исследование являются мужчины в возрасте от 45 до 75 лет, уровень общего ПСА крови которых – от 2,5 до 10 нг/мл, имеются нормальные данные пальцевого ректального исследования и информированное согласие пациента.



Рисунок 4. Клинические характеристики Phi по сравнению с PSA3

Критериям исключения относят биопсию предстательной железы в анамнезе, прием препаратов, которые могут повлиять на уровень общего ПСА, мочевую инфекцию, операцию по поводу ДППЖ в прошлом, перенесенную лучевую терапию на область малого таза или невозможность по каким-то причинам выполнения биопсии предстательной железы. К процедурам этого исследования, помимо определения общего ПСА, свободного ПСА, -2проПСА и расчета показателя phi относятся пальцевое ректальное исследование и трансректальная биопсия простаты из 12 точек с отдельной маркировкой всех полученных фрагментов ткани. В данном протоколе оценивается также выявляемость РПЖ и сумма баллов по Глисону, сравниваются лабораторные и клико-морфологические характеристики мужчин с раком и без него, проводится оценка чувствительности и специфичности данных тестов, а также их прогностическое значение при проспективном исследовании. В Восточной Европе это первое проспективное исследование. Для получе-

ния статистически достоверных данных необходимо взять 300 анализов крови и выявить не менее 75 случаев рака предстательной железы. Результаты данного исследования планируется доложить на предстоящих мероприятиях Российского общества урологов и Российского общества онкоурологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2011 г. мы – урологи – хотим, чтобы маркеров рака простаты было больше, и чтобы их информативность была выше. -2проПСА – это новая изоформа простатспецифического антигена для диагностики РПЖ. Это маркер, который прошел клиническую оценку в разных странах и разных клиниках. Согласно предварительным данным, он играет важную роль в определении степени злокачественности рака предстательной железы, а также при активном наблюдении за больными. Анализ сертифицирован для использования в Европе и зарегистрирован в Российской Федерации. Показатель phi также имеет целый ряд полезных характеристик, которые мы можем использовать в нашей повседневной работе. 🟡