

РОЛЬ [-2]проПСА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В СКРИНИНГЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН С УРОВНЕМ ОБЩЕГО ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА 2–10 нг/мл

Е. Невирович¹, кандидат медицинских наук,
А. Яковенко¹, кандидат медицинских наук,
А. Румянцев¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Селиванов², кандидат медицинских наук,
С. Будылев², кандидат медицинских наук
¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
²Городская больница № 31, Санкт-Петербург
E-mail: leptin-rulit@mail.ru

Оценивается эффективность использования [-2]проПСА и его производного – процентного отношения п2ПСА к свободному простатспецифическому антигену – ПСА (%п2ПСА) – для раннего выявления рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего ПСА в диапазоне 2–10 нг/мл.

Ключевые слова: онкология, рак предстательной железы, [-2]проПСА, скрининг.

Онкологические заболевания являются актуальной проблемой современной гериатрии [1]. Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста; в России по частоте среди злокачественных опухолей у мужчин он занимает 2-е место. Согласно данным академика В.И. Чисова, прирост заболеваемости РПЖ в Российской Федерации за 2000–2010 гг. составил 155%. В структуре РПЖ доля пациентов с его локализованными формами (I–II стадия) не превышает 45%, а с метастатической формой (IV стадия) – 18,5% [2]. 5-летняя выживаемость больных с I–III стадиями заболевания составляет 100%, тогда как при отдаленных метастазах – только 34% [2].

Раннее выявление РПЖ основано преимущественно на положительном результате пальцевого ректального исследования (ПРИ), данных трансректального УЗИ (ТРУЗИ), исследования уровня общего простатспецифического антигена – ПСА (оПСА) и отношения свободного ПСА (свПСА) к оПСА (%свПСА). Положительные результаты ПРИ и ТРУЗИ в большинстве случаев указывают на местнораспространенную форму РПЖ и практически не способны выявлять локализованные формы РПЖ. При этом положительная предсказательная ценность оПСА и %свПСА остается достаточно низкой, особенно у мужчин с уровнем оПСА 2–10 нг/мл. По данным рандомизированных исследований, при уровне оПСА 2,1–4,0 нг/мл у 23,9–26,9% пациентов обнаруживается РПЖ, но до 10% этих случаев приходится на агрес-

сивные формы опухоли. При уровне оПСА 4,1–10,0 нг/мл РПЖ выявляют в 31% случаев [3]. Следует также отметить, что определение только уровня оПСА и %свПСА малоинформативно в оценке степени агрессивности РПЖ [2]. Поэтому проблема поиска более чувствительного и специфического лабораторного маркера РПЖ, который позволил бы значительно улучшить его раннюю диагностику и с большей определенностью выявлять пациентов с его агрессивными формами, весьма актуальна.

Наиболее перспективным лабораторным показателем, который позволит значительно улучшить раннее выявление РПЖ, можно считать изоформу свПСА – [-2]проПСА (п2ПСА) – и ее производное – процентное отношение п2ПСА к свПСА (%п2ПСА).

В начале 2000 г. было показано, что свПСА состоит из 3 субъединиц: проПСА, интактной формы ПСА и ПСА, ассоциированного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). При этом изоформа проПСА концентрируется в ткани периферической зоны предстательной железы (ПЖ), где наиболее часто диагностируются агрессивные формы РПЖ. Поэтому именно она представляет наибольший интерес с точки зрения выявления РПЖ. Нативная форма проПСА содержит пролидерный пептид, состоящий из 7 аминокислотных остатков – [-7]проПСА. Имеются также формы с укороченными пролидерными пептидами, состоящие преимущественно из проПСА с пролидерным пептидом из 5 аминокислот – [-5]проПСА, 4 аминокислот – [-4]проПСА и 2 аминокислот – [-2]проПСА. Наибольшее внимания заслуживает [-2]проПСА, поскольку именно эту форму впервые обнаружили в экстрактах из опухолей, и она наиболее интенсивно окрашивается иммунохимическими красителями в тканях опухоли ПЖ в сравнении с окрашиванием доброкачественной ткани [4]. Кроме того, из всех обнаруженных форм проПСА [-2]проПСА – самая стабильная *in vitro* [5].

Мы поставили перед собой задачу оценить эффективность использования [-2]проПСА и его производного – процентного отношения [-2]проПСА к свПСА (%п2ПСА) – в раннем выявлении РПЖ у мужчин с уровнем оПСА в диапазоне 2–10 нг/мл.

В период с 2011 по 2015 г. обследовали 904 мужчин в возрасте от 45 до 80 лет с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл (по калибровке Hybritech) и отрицательным результатом ПРИ. В исследование не включали пациентов с острым простатитом или обострением хронического простатита, инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевых путей, принимающих лекарственные препараты, которые могут повлиять на уровень оПСА. После включения в исследование у всех пациентов методом иммунохемилюминесцентного анализа (Beckman Coulter) определяли уровень оПСА, свПСА, [-2]проПСА в крови, рассчитывали отношение свПСА к оПСА и процентное отношение [-2]проПСА к свПСА. Перед взятием крови исключали все факторы, которые могут способствовать повышению уровня оПСА: ПРИ, ТРУЗИ, массаж ПЖ за 7 дней до взятия анализов крови и отсутствие эякуляции за 48 ч. Всем пациентам выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза с целью определения объема ПЖ и объема опухоли ПЖ, а также 12-точечная биопсия ПЖ.

Для статистического анализа результатов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica 6,0 StatSoft Inc. США. Рассчитывали среднее арифметическое и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость междугрупповых различий количествен-

ных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи 2 переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для сравнения диагностической значимости изучаемых показателей выполняли логистический анализ с определением чувствительности и специфичности, а также построение ROC-кривых. Нулевую гипотезу (ошибка 1-го рода) отвергали при $p < 0,05$.

По данным лабораторного обследования группа в целом характеризовалась уровнем оПСА $4,67 \pm 1,67$ нг/мл, свПСА – $0,69 \pm 0,39$ нг/мл, %свПСА – $15,3 \pm 7,2\%$, [-2]проПСА – $14,0 \pm 8,9$ пг/мл, %п2ПСА – $2,2 \pm 1,0\%$; средний объем ПЖ по данным МРТ составил $47,0 \pm 20,1$ см³, средний объем опухоли ПЖ у пациентов с РПЖ – $4,07 \pm 2,26$ см³.

По результатам 12-точечной биопсии ПЖ пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – 276 пациентов, у которых была диагностирована аденокарцинома ПЖ; 2-я – 628 пациентов с неопухольевыми заболеваниями (ДГПЖ, простатическая интраэпителиальная неоплазия, хронический простатит). Средний возраст пациентов 1-й группы составил $63,3 \pm 7,1$ года, 2-й – $63,2 \pm 7,0$ лет ($p = 0,994$).

Данные основных лабораторных показателей и показателей МРТ в зависимости от диагноза представлены в табл. 1.

У пациентов с РПЖ уровень оПСА, [-2]проПСА, %п2ПСА был статистически значимо выше, чем у пациентов 2-й группы, а уровень %свПСА – статистически значимо

ниже. Достоверных различий по объему ПЖ и уровню свПСА между пациентами этих групп не выявлено.

С учетом TNM-классификации (Tumour Node Metastasis) РПЖ редакции 2009 г. в 1-й группе 264 пациента соответствовали стадии T1c, 12 – T2a. По прогностической классификации пациенты с РПЖ распределились так: 102 вошли в 1-ю группу, 111 – в группу 2a, 63 – в группу 2b. Основные лабораторные показатели и показатели МРТ пациентов с РПЖ в зависимости от стадии по TNM-классификации представлены в табл. 2.

При нарастании стадии РПЖ по TNM-классификации у пациентов статистически значимо нарастали уровень %п2ПСА, объем ПЖ и объем опухоли по данным МРТ и достоверно снижались уровень свПСА и %свПСА. Достоверных различий в уровне [-2]проПСА в зависимости от стадии РПЖ по TNM-классификации не обнаружено. Уровень оПСА не возрастал по мере усугубления стадии РПЖ по TNM-классификации, а, наоборот, снижался.

ROC-кривые основных лабораторных маркеров РПЖ приведены на рисунке.

Под ROC-кривой %п2ПСА зафиксирована наибольшая площадь (AUC=0,696); для сравнения: оПСА – AUC=0,618; свПСА – AUC=0,489; %свПСА – AUC=0,383; [-2]проПСА – AUC=0,650.

Результаты непараметрического корреляционного анализа суммы баллов по Глисон, основных лабораторных показателей и показателей МРТ представлены в табл. 3.

Наиболее статистически значимым был коэффициент корреляции между суммой баллов по Глисон и %п2ПСА ($R_s = 0,58$; $p < 0,0001$). Достоверной взаимосвязи между суммой баллов по Глисон, оПСА, свПСА, %свПСА и объемом ПЖ не выявлено. [-2]проПСА и его производное – процентное отношение [-2]проПСА к свПСА – превосходит оПСА, свПСА, %свПСА в эффективности идентификации клинически значимого РПЖ.

Таблица 1
Основные лабораторные показатели и показатели МРТ в зависимости от диагноза (M±σ)

Показатель	1-я группа (n=276)	2-я группа (n=628)	p
оПСА, нг/мл	5,15±1,54	4,46±1,68	0,0001
свПСА, нг/мл	0,67±0,36	0,703±0,41	0,277
%свПСА, %	13,42±6,41	16,17±7,47	0,0001
[-2]проПСА, пг/мл	17,13±10,9	12,73±7,62	0,0001
%п2ПСА, %	2,73±1,26	2,02±0,93	0,0001
Объем ПЖ, см ³	47,22±19,68	46,96±20,4	0,855
Объем опухоли, см ³	4,07±2,26	–	–

Таблица 2
Основные лабораторные показатели и показатели МРТ пациентов с РПЖ в зависимости от стадии по TNM-классификации

Показатель	Стадия T1c (n=264)	Стадия T2a (n=12)	p
оПСА, нг/мл	5,19±1,53	4,18±1,33	0,026
свПСА, нг/мл	0,68±0,36	0,37±0,14	0,003
%свПСА, %	13,59±6,46	9,49±3,6	0,03
[-2]проПСА, пг/мл	16,89±10,73	22,41±13,57	0,086
%п2ПСА, %	2,59±1,03	5,78±1,94	0,0001
Объем ПЖ, см ³	46,69±19,3	62,5±19,35	0,005
Объем опухоли, см ³	3,79±1,85	10,26±1,57	0,0001

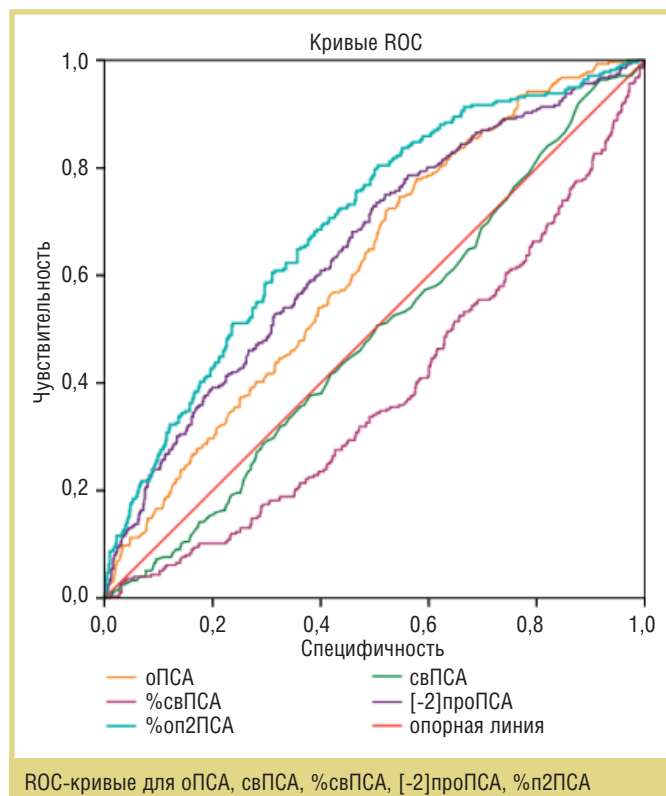


Таблица 3

Результаты непараметрического корреляционного анализа суммы баллов по Глисону, основных лабораторных показателей и показателей МРТ

Показатель	N	Rs	p
оПСА, нг/мл	276	0,196	0,17
свПСА, нг/мл	276	-0,170	0,051
%свПСА, %	276	-0,28	0,073
[-2]проПСА, пг/мл	276	0,311	0,0001
%п2ПСА, %	276	0,580	0,0001
Объем ПЖ, см ³	276	0,017	0,776
Объем опухоли, см ³	276	0,250	0,0001

Литература

1. Алексеев С.М., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. и др. Потенциальное влияние старческой астении на риск возникновения осложнений химиотерапии у пожилых больных // Современные проблемы науки и образования. – 2014; 3: URL: www.science-education.ru/117-13193

2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Эксперим. и клин. урол. – 2011; 2–3: 6–7.

3. Schroder F., Hugosson J., Roobol M. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up // Lancet. – 2014; 384 (9959): 2027–35.

4. Mikolajczyk S., Marker K., Millar L. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer // Cancer Res. – 2001; 61 (18): 6958–63.

5. Jansen F., Roobol M., Jenster G. et al. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins // Eur. Urol. – 2009; 55 (3): 563–74.

ROLE OF [-2]proPSA AND ITS DERIVATIVES IN PROSTATE CANCER SCREENING IN MEN WITH A TOTAL PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN LEVEL OF 2-10 NG/ML

E. Nevrovich¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Yakovenko¹**, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Rumyantsev¹**, MD; **A. Selivanov²**, Candidate of Medical Sciences; **S. Budylev²**, Candidate of Medical Sciences

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

²City Hospital Thirty-One, Saint Petersburg

The efficiency of using [-2]proPSA and its derivative a p2PSA to free prostate-specific antigen (PSA) ratio (%p2PSA) for the early detection of prostate cancer in men with a total prostate-specific antigen level of 2 to 10 ng/ml.

Key words: oncology, prostate cancer, [-2]proPSA, screening.