

## Диагностическая значимость [-2]proPSA и PHI (обзор литературы)

А.В. Сидоренков<sup>1</sup>, А.В. Говоров<sup>1</sup>, А.В. Садченко<sup>2</sup>, Д.Ю. Пушкар<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России; 127473 Москва, ул. Дегагатская, 20, стр. 1;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 50; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 21

**Контакты:** Александр Владимирович Сидоренков avsid-v@mail.ru

*Измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в крови привело к увеличению количества выполняемых биопсий предстательной железы (ПЖ), а снижение порога возрастных норм ПСА — к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ. Сегодня только у 35 % пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл выявляется рак предстательной железы (РПЖ), а у 20–25 % имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. Очевидно, ПСА, как самостоятельный маркер, исчерпал свои диагностические возможности. Представленные в литературе новые маркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. К наиболее перспективным маркерам относятся также [-2]proPSA и PHI (Prostate Health Index, индекс здоровья ПЖ).*

*Согласно последним данным литературы в настоящее время [-2]proPSA и PHI являются лучшими предикторами РПЖ при выполнении как первичной, так и повторной биопсии ПЖ. В некоторых публикациях показана возможность использования PHI при планировании и первичной, и повторной биопсии ПЖ, с построением номограмм рисков, в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение [-2]proPSA и PHI в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшению количества «ненужных» биопсий ПЖ. Очевидная важность диагностики РПЖ на ранних стадиях (в том числе с использованием PHI) побудила нас провести собственное исследование по данной теме. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четкие руководства к действию в этой области пока не разработаны, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биомаркер, простат-специфический антиген, [-2]proPSA, PHI, биопсия предстательной железы, чувствительность и специфичность метода

### Diagnostic value of [-2]proPSA and PHI index (review of literature)

A. V. Sidorenkov<sup>1</sup>, A. V. Govorov<sup>1</sup>, A. V. Sadchenko<sup>2</sup>, D. Yu. Pushkar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;  
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital Fifty; 21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

*Measurement of blood prostate-specific antigen (PSA) levels resulted in an increasing number of performed prostate biopsies and the lower age-adjusted PSA threshold led to a larger number of unnecessary prostate biopsies. Today prostate cancer (PC) is identified in only 35% of the patients with a total PSA level of 4–10 ng/ml and PSA-negative PC occurs in 20–25%. Obviously, PSA as an independent marker has exhausted its diagnostic potentialities. The new PC markers presented in the literature indubitably deserve close attention and further investigation. The most promising markers also include [-2]proPSA and PHI index.*

*According to the latest evidence available in the literature now, [-2]proPSA and PHI index are the best predictors of PC during both primary and secondary prostate biopsy. Some publications show it possible to use the PHI index in planning both primary and secondary prostate biopsies, by constructing risk nomograms, in combination with other individual patient examination parameters, including those with the other latest biomarkers of PC. The use of [-2]proPSA and PHI index in everyday practice can assist in increasing the specificity of PC diagnosis and reducing the number of unnecessary prostate biopsies. The apparent importance of the diagnosis of PC at its early stages (including that using the PHI index) made us investigate this topic. Despite a great number of printed papers dealing with this problem, their number continues to increase, but clear guides to make actions in this field are yet to be elaborated and a decision on each specific case is made individually.*

**Key words:** prostate cancer, biomarker, prostate-specific antigen, [-2]proPSA, PHI index, prostate biopsy, sensitivity and specificity of the method

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Во всем мире заболеваемость и смертность от данной патологии постоянно возрастает.

В Европе РПЖ является наиболее частым солидным раком, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин, опережая рак легких и рак прямой и ободочной кишки [1]. К тому же в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди онкологических забо-

леваний по смертности у мужчин [2]. Основные наиболее изученные факторы риска развития РПЖ включают возраст, расовую принадлежность, а также наличиеотягощенного семейного анамнеза. Кроме того, рядом исследований продемонстрировано влияние на частоту возникновения РПЖ и других факторов, таких как гормональный статус организма, диета, факторы внешней среды и генетические особенности.

РПЖ встречается чаще у пожилых мужчин. Следовательно, он представляет большую проблему в развитых странах, где процент пожилых мужчин выше. Так, в развитых странах РПЖ составляет около 15 % случаев рака у мужчин, тогда как в развивающихся странах — 4 % [3]. Следует отметить, что уровень заболеваемости РПЖ существенно различается в зависимости от региона. Например, в Швеции, которая отличается высокой продолжительностью жизни и относительно низкой смертностью от заболеваний, связанных с курением, РПЖ является наиболее распространенной злокачественной опухолью у мужчин и составляет примерно 37 % всех новых случаев рака [4].

Диагностика и лечение ранних стадий РПЖ — важные задачи. В последние 2 десятилетия достигнуто существенное улучшение в диагностике РПЖ [5, 6]. Более широкое использование простат-специфического антигена (ПСА) привело к так называемой миграции диагностики заболевания, т. е. к сдвигу выявления локализованных форм заболевания от 20–30 % в эпоху «до ПСА» до 70–80 % в настоящее время [7].

С началом эры ПСА этот метод зарекомендовал себя как наиболее точный в диагностике, стадировании и осуществлении динамического мониторинга РПЖ. Впоследствии многими исследованиями было доказано, что у мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл РПЖ диагностируется только у каждого 4-го, а частота отрицательных биопсий составляет 70–80 %. Затем было доказано, что ПСА — не раковоспецифический маркер, а всего лишь органоспецифический, и его повышение может быть обусловлено другими заболеваниями предстательной железы (ПЖ) — доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ), острым или хроническим простатитом; повышение уровня ПСА возможно после различных манипуляций на ПЖ (пальцевое ректальное исследование (ПРИ), массаж ПЖ, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), эякуляция, острая задержка мочи, недавно перенесенная биопсия ПЖ или другая операция на ПЖ и др.) [8, 9].

Сегодня выделяют несколько форм ПСА, каждой из которых отводят определенную роль в диагностике РПЖ, например: общий ПСА (tPSA), свободный ПСА (fPSA), связанный ПСА (cPSA). Довольно широко в настоящее время пользуются такими показателями, как: соотношение уровня свободного ПСА к общему (f/tPSA, %fPSA), показатель плотности ПСА (PSAD),

определение скорости прироста ПСА (PSAV), время удвоения ПСА (PSADT), нормы общего ПСА с учетом возраста, показатели плотности ПСА переходной зоны (PSAT) и др. [10–12].

С каждым годом появляется все больше новых онкомаркеров, в том числе и биомаркеров РПЖ. Это обусловлено прежде всего развитием науки, нанотехнологий, молекулярной биологии, генетики. К наиболее многообещающим и изученным относятся: [-2]proPSA (незрелая форма ПСА или предшественник), PSCA (антиген простатических стволовых клеток), PSP 94 (секретируемый белок ПЖ 94), ЕСПА и ЕСПА-2 (ранние антигены РПЖ), uPA/uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1), TMPRESS2: ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов *TMPRESS2* и *ERG*), PCA3 (специфический антиген РПЖ 3) [13].

Несмотря на появление новых способов выявления заболевания, биопсия ПЖ является единственным методом диагностики РПЖ. С учетом значительного сдвига в выявлении РПЖ в сторону локализованных форм остается множество нерешенных проблем в диагностике РПЖ.

#### Определение [-2]proPSA и PHI

Несмотря на значительный прогресс в изучении ДНК и РНК биомаркеров РПЖ, проформ ПСА, проблема гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и позднего выявления агрессивных форм остается важной в современной онкоурологии [13]. Тест, который все чаще изучается в последнее время и которому посвящается все больше публикаций, — анализ на проэнзим ПСА (proPSA), и в частности на [-2]proPSA [14].

ProPSA является естественным предшественником активного ПСА и быстро расщепляется с образованием активной формы ПСА в нормальных физиологических условиях. В опухолевых клетках proPSA, по-видимому, преобразуется менее быстро в активный фермент. Молекулы proPSA, накапливаясь в опухолевой ткани, подвергаются деградации молекулярных структур proPSA, что, в свою очередь, приводит к образованию усеченных форм [15, 16]. Усеченные формы proPSA устойчивы к преобразованию в активные формы ПСА. Структурные особенности fPSA, присутствующие в сыворотке крови человека, не выяснены до сих пор и таким образом неизвестно, почему fPSA не образует комплексы с помощью ингибиторов протеаз, которые присутствуют в крови человека в больших количествах [16]. В настоящее время достоверно известно, что проформы fPSA в сыворотке представлены в виде смеси различных proPSA-форм (зимогенных форм) и что в некоторых из этих форм присутствует обычный NH2-конец, а в других отсут-

ствует. Пять проформ fPSA: (-7), (-5), (-4), (-2) и (-1), содержащие в своей форме регулярный NH<sub>2</sub>-конец, выделены; (-3) и (-6) proPSA-формы не обнаружены до сих пор.

ProPSA, любая из форм, представляет собой белок, состоящий из аминокислот различной длины, которые могут существовать в сыворотке, в том числе и [-2]proPSA, стабильно устойчивой к активации созревания ПСА [15, 17]. Наибольший интерес для онкоурологии представляет [-2]proPSA, так как данная форма proPSA наиболее устойчивая в сыворотке крови.

### История изучения [-2]proPSA

Молекулярная природа свободного ПСА была неизвестна вплоть до конца 1990-х годов. Свободный ПСА представляли ферментативно неактивной формой ПСА, так как активные формы ПСА быстро и необратимо образовывали комплексы с ингибиторами протеазы сыворотки. Высокий процент неактивного ПСА наблюдали в доброкачественной ткани ПЖ по сравнению с нормальной семенной жидкостью [18]. Другие исследователи активно изучали fPSA в тканях ПЖ, считая, что неактивная форма ПСА обусловлена секрецией семенной жидкости [19].

Впервые S.D. Mikolajczyk и соавт. сообщили о свободной форме PSA – proPSA при совместной работе с Hybritech Inc. в 1997 г. Исследователи отметили, что proPSA ассоциирован в большей степени именно с РПЖ, а не с доброкачественной тканью ПЖ, как ранее считалось [15, 20]. В более поздних работах S.D. Mikolajczyk, работая в Baylor College of Medicine, обнаружил еще одну форму свободного ПСА – BPSA, которая больше коррелировала с ДГПЖ [21]. В 2003 г. он высказал мнение о том, что «BPSA и proPSA представляют собой доброкачественную и раково-ассоциированную свободные формы ПСА и вместе могут рассматриваться как *инь* и *янь* свободного ПСА» [22].

Третья молекулярная форма свободного ПСА – inPSA (intact PSA), которая была идентифицирована в ткани ПЖ и сыворотке крови [17]. В отличие от BPSA и proPSA молекулярная характеристика inPSA неизвестна. В сыворотке крови в процентном соотношении 3 фракции fPSA содержатся в среднем в равном количестве, но относительные количества proPSA и BPSA могут значительно отличаться у отдельных пациентов и коррелируют с раком или доброкачественной тканью ПЖ. Доля inPSA в сыворотке крови повышается при ДГПЖ и имеет тенденцию быть обратно пропорциональной уровню proPSA.

В 2009 г. D.V. Makarov и соавт. (США) показали, что [-2]proPSA позволяет определить, у каких пациентов может развиваться агрессивный РПЖ при активном наблюдении и у каких на основании данного анализа можно прогнозировать появление так называемой неблагоприятной контрольной биопсии. К «неблагопри-

ятной» биопсии авторы относили выявление при контрольной биопсии суммы баллов по шкале Глисона 7 или выше, наличие 3 или более положительных столбиков или выявление РПЖ более чем в 50 % ткани любого столбика [23]. На основании данного анализа был создан индекс здоровья ПЖ – PHI (Prostate Health Index) совместно с компанией Beckman Coulter. В ходе исследования было показано, что наибольшую прогностическую значимость при обследовании мужчин на вероятность наличия РПЖ имеет комплекс показателей – tPSA, fPSA и [-2]proPSA, объединенных расчетной формулой в PHI. Это является следствием разнонаправленной динамики фракций ПСА, которая была отмечена при наличии злокачественной опухоли ПЖ. При РПЖ процент содержания свободного ПСА в общем ПСА снижается, а доля proPSA в свободном ПСА, наоборот, растет. Данная закономерность была учтена в формуле расчета индекса здоровья ПЖ:  $PHI = ([-2]proPSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$ . Данный показатель автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе. Известен ряд публикаций, показавших, что прогностическое значение PHI в дифференцировке между РПЖ и доброкачественными заболеваниями ПЖ у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл и нормальных данных ПРИ) достоверно выше, чем у общего ПСА или %fPSA [14].

### [-2]proPSA, PHI и выявляемость РПЖ

На сегодняшний день значение ПСА в урологии трудно переоценить. Несмотря на популярность ПСА, его диагностические возможности имеют ряд ограничений. Точное различие пациентов с РПЖ и без РПЖ, дифференцировка агрессивных форм заболевания и клинически незначимого РПЖ имеет первоочередное значение в своевременном и необходимом лечении [24]. Эти утверждения особенно актуальны при уровне общего ПСА < 10 нг/мл. В связи с этим очевидна необходимость изучения новых сывороточных маркеров, которые могут помочь в диагностике РПЖ. Многие исследования показывают, что [-2]proPSA является наиболее раковоспецифической из всех форм proPSA и ее уровень может быть значительно повышен в сыворотке крови мужчин с РПЖ.

Впервые в 2003 г. L.J. Sokoll и соавт. продемонстрировали, что с помощью определения уровня proPSA можно снизить количество «ненужных» биопсий ПЖ у мужчин с общим ПСА 2,5–4,0 нг/мл [25]. В том же году M.A. Khan и соавт. показали значительное корреляционное превышение уровня %proPSA в группе РПЖ с уровнем PSA 4–10 нг/мл по сравнению с контрольной группой [26]. Эти данные были подтверждены в 2008 г., когда L.J. Sokoll и соавт. показали, что [-2]proPSA – лучший предиктор РПЖ, особенно в диапазоне общего ПСА от 2 до 10 нг/мл [27].

W.J. Catalona и соавт. показали, что более высокий предоперационный уровень рpPSA коррелирует с более высокой степенью злокачественности послеоперационного материала у больных с уровнем общего ПСА 2–4 нг/мл [28].

В 2009 г. С. Stephan и соавт. продемонстрировали, что уровень [-2]pPSA коррелирует с выявляемостью РПЖ. Они также отметили значительную корреляцию уровня [-2]pPSA со степенью злокачественности РПЖ. Было показано, что при определении данного маркера прослеживается достоверная корреляция с патологической стадией после радикальной простатэктомии (в том числе со стадией Т3–4) и имеется прямая зависимость с индексом Глисона (более или менее 7 баллов) [29].

В 2010 г. В. V. Le и соавт. представили работу о роли %[-2]pPSA ( $[-2]pPSA \text{ pg/ml} / (fPSA \text{ ng/ml} \times 1,000) \times 100$ ) и показателя РН1 в выявляемости РПЖ в скрининговой программе. Авторы отметили, что это первое проспективное исследование по данному вопросу, а также продемонстрировали, что указанные показатели позволяют спрогнозировать, у кого из больных будет выявлен РПЖ или ДГПЖ в рамках скрининговой программы (при «нормальном» ПРИ и уровне общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл) [30]. W.J. Catalona и соавт. в 2011 г. 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 %. Было также показано, что использование показателя %[-2]pPSA улучшает выявляемость РПЖ при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл [31].

В 2010 г. F.H. Jansen и соавт. опубликовали результаты европейского мультицентрового исследования, показав, что на основании определения %[-2]pPSA и РН1 значительно улучшается положительное прогностическое значение, специфичность и чувствительность данных тестов по сравнению с общим ПСА и свободным ПСА. Также было отмечено, что при использовании %[-2]pPSA можно достоверно выявлять РПЖ высокой степени злокачественности [32].

В еще одной европейской публикации 2011 г. G. Guazzoni и соавт. определили точность прогноза послеоперационного гистологического заключения на основании различных показателей предоперационного обследования и пришли к выводу, что достоверно с высокой долей вероятности уровень [-2]pPSA и РН1 являются предикторами стадии РПЖ и индекса Глисона  $\geq 7$  [33]. В 2013 г. М. Lazzeri и соавт. опубликовали данные крупного мультицентрового исследования «Прометей», в которое было включено 1026 пациентов с семейным анамнезом РПЖ, с 1 или 2 отрицательными биопсиями, из них 15,4 % имели родственников I степени с РПЖ. Авторы смогли сделать выводы о том, что %[-2]pPSA и РН1 более точны,

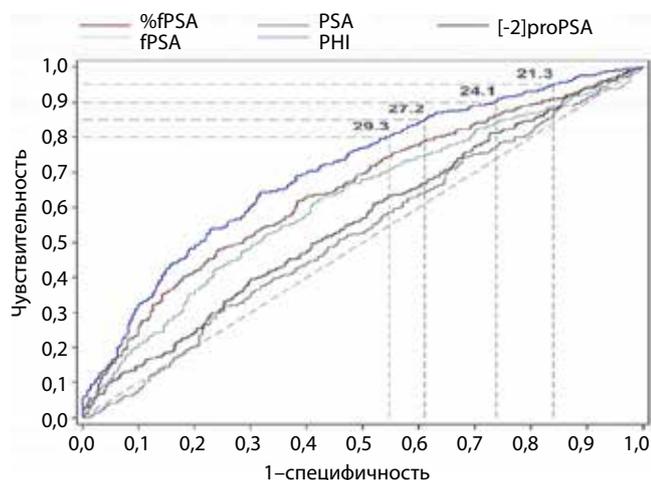
чем общий ПСА, fPSA и %fPSA в прогнозировании РПЖ у мужчин с семейным анамнезом РПЖ; использование %[-2]pPSA и РН1 позволило избежать выполнения ряда «ненужных» биопсий ПЖ, [-2]pPSA, %[-2]pPSA и РН1 коррелируют с агрессивностью РПЖ [34].

#### Чувствительность и специфичность теста [-2]pPSA и РН1

Еще в 2003 г. W.J. Catalona и соавт. показали, что чувствительность и специфичность %pPSA (общего pPSA) выше, чем специфичность и чувствительность свободного и связанного ПСА. Авторы особо отметили, что при значении общего ПСА от 2 до 4 нг/мл специфичность достигает 90 %, а при значении общего ПСА 4–10 нг/мл чувствительность %pPSA (именно в этом промежутке ПСА) может достигать 89–90 % [35]. В том же году L.J. Sokoll и соавт. показали, что при фиксированной чувствительности 75 % специфичность %pPSA достигает 59 % против 33 % для %fPSA с уровнем общего ПСА 2,5–4,0 нг/мл [25]. По данным М.А. Khan и соавт., чувствительность и специфичность pPSA составили 90 % и 45 % соответственно. При построении ROC-кривых площадь под общим ПСА и под fPSA составила 0,51 и 0,54, в то время как для pPSA/BPSA – 0,72 [36]. В исследовании 2008 г. L.J. Sokoll и соавт. приняли участие 123 мужчины с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл, из них у 51 % выявлен РПЖ. До биопсии ПЖ выполнялись анализы крови на общий ПСА, fPSA, [-2]pPSA, BPSA и определение уровня общего тестостерона. При анализе данных с фиксированной чувствительностью 90 % специфичность %[-2]pPSA и %fPSA составила 41 и 18 % соответственно, а с 95 % – 31 и 16 % соответственно. Наибольшая площадь под ROC-кривой наблюдалась у %[-2]pPSA ( $AUC = 0,69$ ) по сравнению с %fPSA ( $AUC = 0,61$ ) [27].

В исследовании В. V. Le и соавт. продемонстрировано, что при чувствительности [-2]pPSA 88,5 % отмечается существенное улучшение специфичности [30].

В 2010 г. L.J. Sokoll и соавт. в мультицентровом проспективном исследовании EDRN сделали выводы о роли [-2]pPSA в диагностике РПЖ. В исследование было включено 566 мужчин, у 245 (43 %) из них диагностирован РПЖ по данным биопсии ПЖ. В группу РПЖ были включены первичные пациенты с отсутствием подозрительных данных ПРИ и уровнем ПСА 2–10 нг/мл. При анализе данных была построена логистическая регрессионная модель, которая включала возраст, расу, данные ПРИ и семейный анамнез РПЖ. Используя ROC-кривые, сравнили специфичность каждого теста с фиксированной чувствительностью 80 %. Специфичность общего ПСА, %fPSA и %[-2]pPSA были сопоставимы – 41,7 % (95 % доверитель-



Отображение чувствительности и 1-специфичности на ROC-кривых для тестов общего ПСА, свободного ПСА и РН1 в диапазоне общего ПСА от 2 до 10 нг/мл при разных пороговых значениях (калибровка Hybritech)

ный интервал (ДИ) 36,3–47,4), 40,2 % (95 % ДИ 34,8–45,8), 42,1 % (95 % ДИ 36,6–47,7), в то время как в логистической модели специфичность была самая высокая – 61,4 % (95 % ДИ 56,0–66,7) [37]. Аналогичные результаты в своем исследовании показывают S. Vincendeau и соавт. в 2010 г., указав, что %[-2]proPSA превосходит другие анализы крови в диагностике РПЖ, а определение РН1 является лучшим диагностическим методом РПЖ с использованием сыворотки [38].

W.J. Catalona, A.W. Partin и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты крупного мультицентрового исследования, в которое было включено 892 пациента. Критериями включения были первичные пациенты с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл и «нормальным» ПРИ, которым затем выполнялась трансректальная биопсия ПЖ [31]. Авторы смогли сделать выводы: специфичность и чувствительность РН1 (на основании площади ROC-кривых) превышают значения общего ПСА, fPSA, [-2]proPSA и %fPSA (см. рисунок). К примеру, при специфичности 95 % чувствительность РН1 составляла 16,0 % против 8,4 % для %fPSA, 7,6 % для [-2]proPSA, 6,5 % для общего ПСА и 3,5 % для fPSA. Авторы отметили, что при чувствительности 95 % и специфичности 16 % пороговое значение РН1 равно 21,3.

При чувствительности 90 % специфичность составила 26 %, при этом пороговое значение РН1 равно 24,1, а для чувствительности 80 % специфичность была равна уже 45 % при пороговом значении РН1 29,3 (калибровка Hybritech). Также, в работе W.J. Catalona и соавт. была продемонстрирована зависимость между вероятностью наличия РПЖ и величиной РН1. Показано, что для пациентов со значением РН1 < 25 вероятность наличия РПЖ низкая и составляет 11 %. По мере увеличения РН1 возрастает и вероятность наличия РПЖ. Так, при РН1 > 55 относительный риск наличия РПЖ возрастает в 4,7 раза по сравнению с пациентами со значениями РН1 < 25 и составляет 52,1 % (табл. 1).

G. Guazzoni и соавт. в 2012 г. в исследовании, включавшем 350 мужчин, перенесших радикальную простатэктомию, показали, что предоперационное определение %[-2]proPSA и РН1 обладает высокой предсказательной ценностью по отношению к последующему результату гистологического исследования. Было показано, что добавление РН1 в мультивариантную модель исследования позволяет предсказать наличие агрессивной формы РПЖ (индекс Глисона > 7) с оптимальным балансом между чувствительностью и специфичностью (табл. 2) [39].

В 2013 г. X. Filella и N. Giménez опубликовали данные анализа 12 исследований: 10 исследований диагностической значимости %[-2]proPSA ( $n = 3928$ , в том числе 1762 с подтвержденным РПЖ) и 8 исследований диагностической значимости РН1 ( $n = 2919$ , в том числе 1515 с подтвержденным РПЖ). Чувствительность для %[-2]proPSA и РН1 составила 90 %, специфичность – 32,5 % (95 % ДИ 30,6–34,5) и 31,6 % (95 % ДИ 29,2–34,0) для %[-2]proPSA и РН1 соответственно. Согласно указанному анализу определение %[-2]proPSA повышает точность обнаружения РПЖ по сравнению с общим ПСА или %fPSA, особенно в группе больных с уровнем ПСА 2–10 нг/мл. Авторы отмечают, что с помощью этих тестов можно уменьшить число «ненужных» биопсий и %[-2]proPSA и РН1 связаны с агрессивностью опухоли [40].

#### Определение показаний для выполнения биопсии ПЖ

Мультифокальная биопсия ПЖ является основным методом диагностики РПЖ. С 2011 г. изучается возможность использовать [-2]proPSA и РН1

Таблица 1. Вероятность наличия РПЖ в зависимости от величины РН1

Показатель	Диапазон РН1			
	0–24,9	25,0–34,9	35,0–54,9	55,0 +
% вероятности наличия РПЖ	11,0 (6,5–15,8)	18,1 (13,7–22,6)	32,7 (27,3–38,0)	52,1 (42,0–62,1)
RR (ОР; 95 % ДИ)	1,0	1,6	3,0	4,7

Таблица 2. Чувствительность и специфичность РН1 как предиктора заболеваний с индексом Глисона > 7

Показатель	Уровень	Чувствительность, %	95 % ДИ	Специфичность, %	95 % ДИ
tPSA, нг/мл	≥ 3,3	90,8	86,6–94,0	22,5	14,3–32,6
	≥ 5,3	64,8	58,6–70,5	62,9	52,0–72,9
	≥ 10,6	19,5	14,9–24,9	91,0	83,0–96,0
fPSA, нг/мл	≥ 0,37	90,0	85,7–93,4	11,2	5,5–19,7
	≥ 0,80	52,9	46,6–59,1	51,7	40,8–62,4
	≥ 1,70	8,8	5,7–12,9	91,0	83,0–96,0
%fPSA	< 0,21	90,0	85,7–93,4	30,0	18,1–37,4
	< 0,14	62,8	56,7–68,7	62,9	52,0–72,9
	< 0,09	26,4	21,2–32,2	89,9	81,7–95,3
[-2]proPSA, пг/мл	≥ 7,6	89,7	85,3–93,1	21,3	13,4–31,3
	≥ 13,7	61,3	55,1–67,2	60,7	49,7–70,9
	≥ 29,0	18,4	13,9–23,6	91,0	83,0–96,0
%proPSA	≥ 1,3	91,9	88,0–94,9	24,7	16,2–35,0
	≥ 1,85	64,8	58,6–70,5	66,3	55,5–76,0
	≥ 2,4	38,7	32,8–44,9	91,0	83,0–96,0
РН1	≥ 30,9	90,8	86,6–94,0	34,8	25,0–45,7
	≥ 44,0	66,3	60,2–72,0	66,3	55,5–76,0
	≥ 56,2	44,8	38,7–51,1	89,9	85,6–93,5

для определения показаний к выполнению первичной и повторной биопсии ПЖ. G. Guazzoni и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты исследования, в которое включили 268 пациентов с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл с определением %[-2]proPSA и РН1, всем была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ из 18–22 точек, из них у 107 пациентов верифицирован РПЖ. При мультивариантном анализе полученных данных авторы сделали выводы, что %[-2]proPSA и РН1 являются наиболее точными предикторами обнаружения РПЖ при первичной биопсии по сравнению с %fPSA, общим ПСА и PSAD [33]. Аналогичные результаты продемонстрировали в 2012 г. A. Houlgatte и соавт.: в исследование было включено 452 пациента с уровнем общего ПСА 1,6–8 нг/мл, у 243 верифицирован РПЖ. Средний уровень РН1 в группе РПЖ составил 65,8, против 40,6 в группе отрицательных биопсий [41]. В том же году в публикации G. Lughezzani и соавт. рассматривалась возможность создания номограммы прогноза при диагностике РПЖ на основании биопсии ПЖ. Критериями включения в исследование были повышение общего ПСА и/или подозрительные данные ПРИ. До выполнения биопсии определялся уровень общего ПСА, fPSA, %fPSA, [-2]proPSA и РН1, при создании логистической регрессионной модели учитывались также возраст, объем ПЖ, данные ПРИ и гистологическое заключение предшествующих биопсий ПЖ. Авторы сделали вывод о том, что номограмма, основанная на использовании РН1, может помочь клиницистам принять решение

в отношении целесообразности проведения биопсии ПЖ, точно оценивая индивидуальный риск обн­аружения РПЖ [42].

Возможность использования %[-2]proPSA и РН1 в прогнозировании результатов повторных биопсий ПЖ изучала группа авторов из Италии. M. Lazzeri и соавт. включили в исследование 222 пациента с 1 или 2 отрицательными биопсиями ПЖ и постоянно повышенным уровнем общего ПСА. У 71 (31,9 %) выявлен РПЖ. Установлено, что %[-2]proPSA и РН1 являются более точными предикторами РПЖ, чем общий ПСА, fPSA и %fPSA. При уровне %[-2]proPSA ≥ 1,23 можно было не выполнять 153 (68,9 %) биопсии, а при значениях РН1 ≥ 28,8 можно было избежать также 116 (52,25 %) биопсий [43]. В еще одном мультицентровом исследовании 2013 г. M. Lazzeri и соавт. показали прогностическое преимущество %[-2]proPSA и РН1 в диагностике РПЖ непосредственно перед первичной биопсией ПЖ у пациентов с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл. Авторы отметили, что медиана общего ПСА (5,7 против 5,8 нг/мл) и [-2]proPSA (15,0 против 14,7 пг/мл) в группе РПЖ и в группе отрицательной биопсии ПЖ существенно не различались, а, например, средний уровень fPSA в группе РПЖ и отрицательной биопсии составил 0,7 и 1 нг/мл ( $p < 0,001$ ), %fPSA – 0,14 и 0,17 ( $p < 0,001$ ). При получении средних значений %[-2]proPSA (2,1 и 1,6) ( $p < 0,001$ ) и РН1 в этих группах (48,2 и 38) ( $p < 0,001$ ) отмечены значимые корреляционные различия. Исследователи также отметили, что при пороговом значении РН1 ≥ 27,6 можно было бы не выполнять 15,5 % биопсий [44].

**Таблица 3.** Сравнение калькулятора риска на основе данных ERSPC с добавлением РН1 для определения агрессивных форм РПЖ с другими моделями

№	Модель	AUC (95 % ДИ)	Уровень достоверности (p)	Специфичность при 95 % чувствительности
1	ПСА	0,61 (0,54–0,68)		20
2	ПСА + ПРИ	0,65 (0,58–0,72)	2 vs**1: 0,115	18
3	РН1 + ПРИ	0,77 (0,70–0,82)	3 vs 2:0,007	41
4	ERSPC RC*	0,77 (0,70–0,82)	4 vs 3:0,986 4 vs 2:0,001	40
5	ERSPC RC + РН1	0,80 (0,73–0,85)	5 vs 4:0,247 5 vs 3:0,022	58

\* RC – risk calculator, калькулятор риска; \*\* vs, versus – по сравнению.

В последнее время все больший интерес вызывает использование номограмм или калькуляторов риска наличия РПЖ как персонализированного подхода к конкретному пациенту и определения индивидуальной вероятности наличия агрессивного РПЖ. По результатам ERSPC было разработано несколько калькуляторов – 2 для пациентов и (на данный момент) 4 для врачей. Калькуляторы доступны как в англоязычной, так и в русскоязычной версии (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>; <http://www.prostatecancer-riskcalculator.ru/>). Так, например, калькулятор № 3+ПРИ позволяет с высокой степенью вероятности предсказать положительный результат биопсии, а также вероятность выявления высоко-злокачественной формы РПЖ (индекс Глисона > 7) у пациентов, не подвергавшихся ранее скринингу. Для оценки индивидуальной вероятности наличия РПЖ учитываются следующие параметры: результат ПРИ, объем ПЖ, уровень общего ПСА (нг/мл). Калькулятор № 4+ПРИ учитывает все вышеперечисленные показатели, а также наличие отрицательной биопсии в анамнезе (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>). Последняя разработка в этой области – калькуляторы, учитывающие помимо результатов ПРИ, общего ПСА и ТРУЗИ также РН1 – ПРИ\_калькулятор № 3+РН1, ПРИ\_калькулятор № 4+РН1.

Показано, что добавление в калькулятор риска РН1 приводит к значительному увеличению специфичности по сравнению с базовой моделью (58 % по сравнению с 40 %) при чувствительности 95 % (AUC = 0,80). Это позволяет существенно улучшить выявление агрессивных форм РПЖ и снизить количество необязательных биопсий (табл. 3) [45].

#### **[-2]proPSA, РН1 и активное наблюдение больных РПЖ**

Активное наблюдение (больных РПЖ низкого риска) применяется с 1995 г. в различных ведущих специализированных учреждениях США [46, 47]. Критерии РПЖ низкого риска определены J.I. Epstein

и P.C. Walsh еще в 1994 г. [48] и одобрены NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в 2010 г. [49]. J.J. Tosoian и соавт. в 2012 г. опубликовали данные исследования, включающего 689 мужчин с РПЖ низкого риска, которые были включены в программу активного наблюдения. Медиана активного наблюдения после постановки диагноза составила 4,3 (0,96–10,47) года. Всем больным каждые 6 месяцев определяли уровень общего и свободного ПСА, выполняли ПРИ, ежегодно – биопсию ПЖ. Из общей когорты 167 больным определялся %[-2]proPSA и РН1. После статистической обработки данных авторы отметили, что 63 (37,7 %) пациента переведены из группы низкого риска в группу среднего риска (по тому или иному критерию), у 29 (17,4 %) – выявлен индекс Глисона  $\geq 7$ . В остальных 104 (62,3 %) случаях не отмечено изменений в течение всего наблюдения. Авторы не нашли статистической разницы в отношении возраста, уровня %[-2]proPSA и объема ПЖ между 2 группами (среднего и низкого риска), в то же время в группе среднего риска («реклассифицированный» низкий риск) первоначально достоверно выше был уровень общего ПСА ( $p = 0,0004$ ), %fPSA ( $p = 0,0016$ ), PSAD ( $p < 0,0001$ ), [-2]proPSA/ %fPSA ( $p = 0,0001$ ) и РН1 ( $p = 0,0002$ ). Вышеуказанное свидетельствует о ценности %[-2]proPSA и РН1 при использовании в рамках активного наблюдения [50].

#### **Заключение**

Определение общего ПСА с %fPSA, ПРИ, ТРУЗИ с последующей трансректальной биопсией ПЖ остаются основными методами диагностики РПЖ в повседневной практике уролога, несмотря на многочисленные исследования по выявлению и диагностической значимости новых онкомаркеров. В свою очередь, измерение уровня ПСА в крови рутинно привело к увеличению количества выполняемых биопсий ПЖ, а снижение порога возрастных норм ПСА – к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ. Сегодня только у 35 %

пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл выявляется РПЖ, а у 20–25 % имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. ПСА, как самостоятельный маркер, исчерпал свои диагностические возможности – это очевидно. Представленные в литературе новые маркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. Одними из наиболее перспективных маркеров из всего многообразия являются [-2]proPSA и РН1.

Согласно последним данным литературы в настоящее время [-2]proPSA и РН1 являются лучшими предикторами РПЖ при выполнении как первичной, так и повторной биопсии ПЖ. В некоторых публикациях показана возможность использования РН1 при планировании и первичной, и повторной биопсии ПЖ с по-

строением номограмм рисков, в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение [-2]proPSA и РН1 в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшению количества «ненужных» биопсий ПЖ. Очевидная важность диагностики РПЖ на ранних стадиях (в том числе с использованием РН1) побудила нас провести собственное исследование по данной теме. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четких руководств к действию в этой области пока не разработано, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581–92.
2. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220–41.
3. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:4–66.
4. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm. [http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67\\_suppl/3.pdf](http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67_suppl/3.pdf).
5. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–28.
6. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–19.
7. Noldus J., Graefen M., Haese A. et al. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38; 74–78.
8. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Степанов В.П., Крохотина Л.В. Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простат-специфического антигена сыворотки крови. М., 2000.
9. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс, 1999.
10. Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H. The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostatic carcinoma. *J Urology* 1997;157: 544–7.
11. Catalona W.J. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA). *Prostate* 1996; : 64–9.
12. Seaman E., Whang M. Prostate-specific antigen3 density (PSAD): pole in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653–6.
13. Cuvillier O., Malavaud B. Biomarkers of aggressiveness in prostate cancer. *Prostate cancer – diagnostic and therapeutic advances*. November 2011;3–20.
14. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2001; 2–3:19–21.
15. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958–63.
16. Peter J., Unverzagt C., Krogh T.N. et al. Identification of precursor forms of prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001;61:957–62.
17. Mikolajczyk S.D., Marks L.S., Partin A.W., Rittenhouse H.G. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology* 2002;59:797–802.
18. Chen Z., Chen H., Stamey T.A. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: purification and characterization. *J Urol* 1997;157:2166–70.
19. Zhang W.M., Leinonen J., Kalkkinen N. et al. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem* 1995;41:1567–73.
20. Mikolajczyk S.D., Grauer L.S., Millar L.S. et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology* 1997;50:710–4.
21. Mikolajczyk S.D., Millar L.S., Wang T.J. et al. “BPSA,” a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;55:41–5.
22. Mikolajczyk S.D., Rittenhouse H.G. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003;52:86–91.
23. Makarov D., Isharwal S., Sokoll L. et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and biopsy tissue predict the need for prostate cancer treatment among men enrolled in an expectant management program. *Clin Cancer Res* 2009;15:7316–21.
24. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSA in the detection and management of early prostate cancer. *BJU International* 2013;112:6.
25. Sokoll L.J., Chan D.W., Mikolajczyk S.D. et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5–4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology* 2003;61:274–6.
26. Khan M.A., Partin A.W., Rittenhouse H.G. et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003;170:723–6.
27. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z. et al. [-2] proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
28. Catalona W.J., Bartsch G., Rittenhouse H.G. et al. Serum pro-prostate specific antigen

- preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2239–44.
29. Stephan C., Kahrs A.M., Cammann H. et al. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate* 2009;69(2):198–207.
30. Le B.V., Griffin C.R., Loeb S. et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183(4):1355–9.
31. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multicenter 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;185:1650–5.
32. Jansen F.H., van Schaik R.H., Kurstjens J. et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57(6):921–7.
33. Guazzoni G., Nava L., Lazzeri M. et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011; 60(2):214–22.
34. Lazzeri M., Haese A., Abrate A. et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheus project. *BJU Int* 2013;112(3):313–21.
35. Catalona W.J., Bartsch G., Rettenhous H.G. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170:2181–5.
36. Khan M.A., Sokoll L.J., Chan D.W. et al. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology*. 2004;64(6):1160–4.
37. Sokoll L.J., Sanda M.G., Feng Z. et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1193–200.
38. Vincendeau S., Ramirez J. The beckman coulter prostate health index (phi) improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol Suppl* 2010;9:309.
39. Guazzoni G., Lazzeri M., Nava L. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:455–66.
40. Filella X., Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):729–39.
41. Houlgatte A., Vincendeau S., Desfemmes F. et al. [Use of [-2] pro PSA and phi index for early detection of prostate cancer: a prospective of 452 patients]. *Prog Urol* 2012;22(5):279–83.
42. Lughezzani G., Lazzeri M., Larcher A. et al. Development and internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *J Urol* 2012;188:1144–50.
43. Lazzeri M., Briganti A., Scattoni V. et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol* 2012; 88(4):1137–4.
44. Lazzeri M., Haese A., de la Taille A. et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013; 63(6): 986–94.
45. Roobol M.J., Semjonow A., Bangma C.H. Performance of the ERSPC risk calculator for high grade prostate cancer in a clinical setting and the additional value of the Prostate Health Index (PHI®). *J Urol Suppl* 2011:139.
46. Carter H.B., Walsh P.C., Landis P., Epstein J.I. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002;167:1231–4.
47. Tosoian J.J., Trock B.J., Landis P. et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185.
48. Epstein J.I., Walsh P.C., Carmichael M., Brendler C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74.
49. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162–200.
50. Tosoian J.J., Loeb S., Feng Z. et al. Association of [-2]proPSA with Biopsy Reclassification During Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol* 2012;188: 1131–6.