

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Соловов¹, И.Г. Фролова²

*Самарский государственный медицинский университет, Самарский диагностический центр¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²*

Определение концентрации простатического специфического антигена в сыворотке крови является наиболее эффективным лабораторным методом ранней и дифференциальной диагностики рака предстательной железы. В статье проанализированы результаты диагностики рака предстательной железы с помощью определения концентраций различных изоформ ПСА. Описан новый способ диагностики РПЖ с помощью определения плотности свободной фракции ПСА.

THE NEW APPROACHES TO IMMUNOCHEMICAL PROSTATE CANCER DETECTION

V.A. Solovov¹, I.G. Frolova²

*Samara state medical university, Samara diagnostic center¹
Cancer research institute, Tomsk²*

The defining of the prostate-specific antigen concentration in blood serum is the most effective laboratory method of the early and differential prostate cancer detection. In the article the results of prostate cancer detecting were analyzed with the help of defining different PSA isoforms concentrations. A new method of Pca detection with the help of defining the PSA free fraction density is described here.

В последние десятилетие во всем мире отмечен резкий рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Ранняя диагностика РПЖ затруднена в связи с мало- или бессимптомным течением начальных стадий опухолевого процесса, а также частыми сопутствующими заболеваниями предстательной железы [2, 5].

Исследования, проведенные в начале 90-х годов, подтвердили предположение о том, что определение сывороточного общего простатспецифического антигена (ПСА) позволяет выявлять пациентов с раком предстательной железы [2, 8]. Однако работы, выполненные на обширном клиническом материале, показали большой разброс чувствительности (46,0–89,0 %) и специфичности (59,0–91,0 %), что ограничивает применение данного теста в изолированном виде для диагностики РПЖ. Низкая специфичность, обусловленная повышением концентрации маркера при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), а также у больных с неопухолевыми заболеваниями простаты является фактором, лимитирующим его использование в ранней диагностике [1, 2, 5, 6, 11].

Считается, что анализ уровня общего простатспецифического антигена (t-ПСА) не является достаточным, и только определение концентраций свободного (f-ПСА) в сочетании с показателями соотноше-

ния свободного и общего ПСА (f/t-ПСА), а также плотности ПСА (ПСА-d) значительно повышает точность дифференциальной диагностики рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии [3, 4, 7, 10, 12]. Учитывая противоречивость оценок диагностической значимости f/t-ПСА и ПСА-d для выявления РПЖ, мы решили обратиться к этим вопросам в процессе наших исследований.

Материалы и методы

Для определения диагностической эффективности различных форм ПСА был обследован 151 мужчина в возрасте от 49 до 85 лет. Из них 62 (41,1 %) больных раком простаты, 62 (41,1 %) пациента с доброкачественной гиперплазией простаты, а также 27 (17,8 %) здоровых мужчин. Всем пациентам было проведено трансректальное ультразвуковое исследование с мультифокальной биопсией, определены концентрации общего и свободного ПСА в сыворотке крови. Концентрации ПСА в сыворотке крови определены иммуноферментным анализом на автоматизированном анализаторе Cobas Core с использованием тест-систем Cobas Core PSA Total EIA и Cobas Core PSA Free EIA (Hoffman la Roche, Швейцария).

Для гистологической классификации злокачественных опухолей предстательной железы использовали шкалу гистоморфологической градации Глисона (1974). Так как в предстательной железе наблюдается большое разнообразие морфологических типов рака, уровень Глисона был определен для всех опухолей как сумма первичных и вторичных степеней опухоли. Преобладающие по распространенности в препарате образцы (степени) аденокарциномы обозначались как основные (первичные, primary), имеющие первостепенное значение, а карциноматозные изменения, занимающие меньшую площадь, рассматривались как второстепенные (secondary). Последние должны занимать не менее 5 % опухоли. Сложение степеней “основных” и “второстепенных” опухолевых поражений представляет собой подсчет (score) или сумму (sum) Глисона, которая колеблется в диапазоне от 2 (1+1) до 10 (5+5) [9].

Статистическая значимость рассчитывалась непараметрическим методом по Mann – Whitney с р-тестом, где $p < 0,05$ является значимой разницей. Корреляционный анализ переменных производился с помощью рангового метода Спирмена. Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью статистических пакетов Statistica 5.5 («StatSoft», США), SPSS 5.0 (США).

Результаты и обсуждение

Средние значения t-ПСА у больных РПЖ составили $39,2 \pm 7,8$ нг/мл, у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) $6,2 \pm 1,0$ нг/мл и в контрольной группе $1,3 \pm 0,2$ нг/мл соответственно. Причем только у 1 пациента из контрольной группы (0,3 %) уровень t-ПСА превысил общепринятый показатель нормы 4 нг/мл.

Средний уровень t-ПСА у больных РПЖ статистически значимо различался в зависимости от степе-

ни дифференцировки опухоли по шкале Глисона ($p < 0,05$). У пациентов с суммой Глисона до 5 среднее значение t-ПСА составило $16,7 \pm 4,19$ нг/мл, с показателем 5–6 – $36,7 \pm 9,81$ нг/мл и с суммой более 7 – $57,8 \pm 19,63$ нг/мл (табл. 1). То есть более высокие значения t-ПСА были характерны для больных раком простаты с суммой Глисона выше 7. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы уровень t-ПСА был выше нормы в 39,1 % случаев. При сочетании доброкачественной гиперплазии с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) этот показатель был превышен в 61,5 % случаев. У 6 (10 %) больных раком простаты уровень t-ПСА был ниже 4 нг/мл. Таким образом, средние значения t-ПСА у больных раком предстательной железы были в 5,2 раза выше, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией, и в 19,7 раз выше, чем в контрольной группе.

У больных раком простаты уровень t-ПСА определялся выше дискриминационного значения в 89,5 % с суммой Глисона до 5, в 90,9 % и 90,5 % – с показателем 5–6 и более 7 соответственно. Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень t-ПСА зависит от степени гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона. С увеличением суммы Глисона возрастает концентрация t-ПСА в периферической крови.

Однако определение концентрации t-ПСА не позволило выявить 10 % раков простаты. При этом использование дискриминационного значения 4 нг/мл привело к ложно-положительным результатам у 39,1 % больных с ДГПЖ и 61,5 % пациентов с доброкачественной гиперплазией в сочетании с ПИН.

Показатель соотношения свободного и общего ПСА – f/t-ПСА у больных раком предстательной железы равнялся 0,18, у пациентов с ДГПЖ – 0,36 и в контрольной группе – 0,91 ($p = 0,01$). Показатель f/t-ПСА у больных раком простаты также различался в зависимости от степени гистоморфологической градации

Т а б л и ц а 1

Распределение пациентов по уровню t-ПСА
в зависимости от гистологического заключения биоптата

Группы пациентов	Кол-во	Значение t-ПСА, нг/мл	Интервал значений	% пациентов с ПСА >4 нг/мл	% пациентов с ПСА 4-10 нг/мл (серая зона)	% пациентов с ПСА >10 нг/мл
ДГПЖ	23	$4,88 \pm 1,18$	0,2-20,32	39,1	21,7	17,4
ДГПЖ+ПИН	39	$7,15 \pm 1,39$	0,3-38,24	61,5	43,6	17,9
РПЖ (Глисон до 5)	17	$16,7 \pm 4,19$	1,4-71,4	89,5	22,7	58,8
РПЖ (Глисон 5-6)	22	$36,7 \pm 9,81$	0-164,7	90,9	46,8	63,6
РПЖ (Глисон > 7)	21	$57,77 \pm 19,63$	0,06-370,5	90,5	14,3	80,0
Контроль	27	$1,6 \pm 0,13$	0,1-0,94	0,0	0,0	0,0

по шкале Глисона. У пациентов с показателем Глисона, равным 5, среднее значение f/t-ПСА было 0,18, с суммой 5–6 и более 7 – 0,13 и 0,23 соответственно. У больных с доброкачественными изменениями и при сочетании ДГПЖ и ПИН в 17,4 % и 33,3 % уровень f/t-ПСА был ниже рекомендуемого показателя нормы 0,15. У больных раком простаты с суммой Глисона до 5 отношение f/t-ПСА было выше дискриминационного значения в 41,2 %. У пациентов с показателем Глисона 5–6 и более 7 соотношение f/t ПСА превышало порог нормы в 30 % и в 45 % соответственно (табл. 2).

Однако, по нашим наблюдениям, определение концентрации f/t-ПСА не позволило выявить 38 % злокачественных новообразований предстательной железы и привело к ложно-положительным результатам у 20 % больных с доброкачественной гиперплазией и у 35,3 % при сочетании ДГПЖ с простатической интраэпителиальной неоплазией. Таким образом, возможности выявления рака простаты только с помощью определения f/t-ПСА ограничены. Низкая чувствительность ограничивает использование данного маркера в дифференциальной диагностике пациен-

тов с доброкачественными изменениями и раком предстательной железы.

Средние значения показателя плотности ПСА (ПСА-d) составили у больных раком предстательной железы 1,01 нг/мл/см³ у пациентов с доброкачественной гиперплазией 0,15 нг/мл/см³ и в контроле 0,04 нг/мл/см³ соответственно (p=0,01). У больных с ДГПЖ в 17,4 % случаев уровень ПСА-d был выше рекомендуемого дискриминационного значения 0,15 нг/мл/см³, у пациентов с доброкачественной гиперплазией с ПИН этот показатель превысил порог нормы в 38,5 % (табл. 3).

Уровень ПСА-d ниже 0,15 нг/мл/см³ был у больных раком простаты в 17,6 % случаев при сумме Глисона до 5, в 25 % при сумме 5–6 и в 20 % более 7 соответственно. Значения ПСА-d у больных раком простаты были в 6,7 и в 25 раз выше, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией и в контрольной группе. Таким образом, полученные результаты показали, что значение уровня ПСА-d также зависело от степени гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона. С возрастанием суммы Глисона увеличивалось значение ПСА-d. При сумме Глисона 7–10 этот показатель превышал дискриминационное

значение в 8 раз, 5–6 – в 7,1 раза и до 5 – в 3,7 раза соответственно. Однако определение показателя ПСА-d не позволило выявить 18 % злокачественных новообразований.

Для дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ нами предложен способ определения плотности свободной фракции ПСА (f-ПСА-d). Исследования показали, что значения f-ПСА-d выше 0,035 нг/мл/см³ характерны для рака, а ниже этой величины – для доброкачественных изменений простаты. Средние значения f-ПСА-d составили у больных раком простаты 0,132 нг/мл/см³, у пациентов с доброкачественной гиперплазией – 0,026 нг/мл/см³ и в контрольной группе – 0,025 нг/мл/см³ соответственно (p=0,01).

Т а б л и ц а 2

**Распределение больных по уровню f/t-ПСА
с учетом гистологического заключения**

Группы пациентов	Кол-во	Значение f/t-ПСА	Интервал значений	% пациентов с f/t ПСА < 0,15	% пациентов с f/t ПСА < 0,15 (в серой зоне)
ДГПЖ	23	0,44	0,09–0,88	17,4	20,0
ДГПЖ+ПИН	39	0,28	0,04–0,86	33,3	35,3
Всего ДГПЖ	62	0,36	0,04–0,88	31	29
РПЖ (Глисон до 5)	17	0,18	0,03–0,49	58,8	40,0
РПЖ (Глисон 5–6)	22	0,16	0,03–0,69	70,0	60,0
РПЖ (Глисон больше 7)	21	0,23	0,02–0,84	55,0	0,0
Всего РПЖ	60	0,19	0,06–0,83	62	89
Контроль	27	0,48	0,07–4,0	0	0

Т а б л и ц а 3

**Распределение больных по уровню ПСА-d
с учетом гистологического анализа**

Группы пациентов	Кол-во	Значение ПСА-d	Интервал значений	% пациентов с ПСА-d > 0,15	% пациентов с ПСА-d > 0,15 (в серой зоне)
ДГПЖ	23	0,14±0,04	0,005–0,66	17,4	0,0
ДГПЖ+ПИН	39	0,18±0,04	0,006–1,34	38,5	41,1
Всего ДГПЖ	61	0,15±0,03	0,005–1,34	33,2	42,1
РПЖ (Глисон до 5)	17	0,56±0,13	0,03–1,73	82,4	80,0
РПЖ (Глисон 5–6)	22	1,07±0,30	0,04–5,38	75,0	75,0
РПЖ (Глисон больше 7)	21	1,20±0,29	0,002–4,46	80,0	0,0
Всего РПЖ	59	1,014±0,15	0,002–5,38	85	77
Контроль	27	0,04±0,005	0,004–0,09	0	0

Показатель f-ПСА-d у больных раком простаты различался в зависимости от степени гистоморфологической градации по шкале Глисона. У пациентов с суммой Глисона до 5 значение f-ПСА-d равнялось 0,08, при сумме 5–6 – 0,09 и более 7 – 1,01 нг/мл/см³ соответственно. Все ложноотрицательные результаты в группе РПЖ были отмечены в диапазоне t-ПСА от 0 до 4 нг/мл, при этом все опухоли были с суммой Глисона более 7.

У больных ДГПЖ в 27,3 % уровень f-ПСА-d превышал рекомендуемый показатель нормы, при сочетании доброкачественной гиперплазии с простатической интраэпителиальной неоплазией – в 18,4 %. Показатель f-ПСА-d был ниже дискриминационного в 41,2 % рака простаты с суммой Глисона до 5, в 26,3 % с показателем суммы 5–6 и в 20 % более 7. Полученные данные показали не достаточно высокую чувствительность (59 %) определения уровня f-ПСА-d для диагностики РПЖ, в то же время специфичность (85 %) и диагностическая точность (72 %) оказались высокими.

Мы предприняли попытку определить, могут ли использоваться методы определения различных модификаций ПСА в сыворотке крови для снижения числа пациентов, направляемых на биопсию, при которой выявляются только доброкачественные опухоли. Если бы биопсия выполнялась только для пациентов с уровнем ПСА в сыворотке крови выше 4,0 нг/мл, 88 пациентов из 124 пришлось бы подвергать биопсии. Это бы уменьшило количество процедур биопсии на 36, но при этом не выявили бы 6 (9,6 %) из 62 раковых опухолей. С другой стороны, 30 пациентам (24,1 %) была проведена ненужная биопсия. Подобные показатели и значения диагностических характеристик были рассчитаны для всех изоформ ПСА. Соответственно, наибольшее количество пропущенных злокачественных новообразований простаты было при употреблении показателя f/t-ПСА – 36,2 %, наименьшее – при сочетании определения t-ПСА+f-ПСА-d – 6,6 %. С другой стороны, при использовании показателя t-ПСА было проведено максимальное количество ненужных биопсий – 21,4 %, минимальное – при сочетании t-ПСА+f-ПСА-d – 9,2 %. Таким образом, по нашим наблюдениям, наиболее эффективным для выявления рака простаты и снижения количества ненужных биопсий является определение t-ПСА в сочетании с f-ПСА-d.

Диагностическая эффективность изоформ ПСА, а также их сочетаний в выявлении рака предстательной железы отражена в табл. 4. Обращает на себя внимание, что, имея самую высокую специфичность

(87 %), определение показателей t-ПСА+f-ПСА-d обладало при этом максимальной чувствительностью (92 %). Диагностическая точность (89 %) предложенного способа диагностики также превосходила все традиционные методики определения различных изоформ ПСА. Таким образом, наиболее эффективным показателем для выявления злокачественных новообразований предстательной железы оказалось сочетание t-ПСА+f-ПСА-d.

Т а б л и ц а 4
Диагностическая эффективность различных форм ПСА в выявлении рака предстательной железы

Диагностическая характеристика теста	t-ПСА	f/t-ПСА	ПСА-d	f-ПСА-d	t-ПСА+f-ПСА-d
Чувствительность	90	65	82	59	92
Специфичность	50	75	71	85	87
Предсказательная ценность положительного теста	64	70	73	80	85
Предсказательная ценность отрицательного теста	84	70	80	68	93
Диагностическая точность	70	70	76	72	89

Заключение

Резюмируя изложенное, следует отметить, что основным недостатком метода определения уровня ПСА является большое количество ложноположительных результатов. Повышения точности результатов можно добиться определением различных форм ПСА. Это позволяет улучшить диагностические характеристики метода и снизить количество ненужных биопсий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головки С.Ю., Абоян И.А., Левин Э.Г. и др. Клиническое значение свободного PSA в дифференциальном диагнозе рака простаты у пациентов с концентрацией общего PSA в диагностически «серой зоне» // Акт. вопр. лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 3-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. М., 1999. С. 65–67.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999. 153 с.
3. Плотникова Н.А. Морфологические особенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГП) и простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) // Вопр. онкол. 1999. Т. 45, № 5. С. 493–500.
4. Пожариский К.М., Воробьев А.В. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической инт-

развития неоплазии // *Практ. онкология*. 2001. № 2 (6). С. 17–23.

5. Шелепова В.М., Соколов А.В., Кадагидзе З.Г. Значение простатспецифического антигена (ПСА) в диагностике рака предстательной железы // *Акт. вопр. лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 3-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ*. М., 1999. С. 30–35.

6. Catalona W.J., Bartsch G., Rittenhouse H.G. *et al.* Serum prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen // *J. Urol.* 2004. Vol. 171, № 6. P. 2239–2244.

7. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. *et al.* Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging // *Urology*. 2002. Vol. 56. P. 255–260.

8. Djavan B., Zlotta A., Kratzik C. *et al.* PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL // *Urology*. 1999. Vol. 54. P. 517–522.

9. Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging // *J. Urol.* 1974. Vol. 111, № 1. P. 58–64.

10. Kuligowska E., Barish M.A., Fenlon H.M., Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of grey-scale and color Doppler US and serum markers // *Radiology*. 2001. Vol. 220, № 3. P. 757–764.

11. Lein M., Koenig F., Jung K. *et al.* The percentage of free prostate specific antigen is an age-independent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference ranges in a large population of healthy men // *Br. J. Urol.* 1998. Vol. 82. P. 231–236.

12. Yu H., Levesque M.S., Clark G.M., Diamandis E.P. Prognostic value of prostate-specific antigen for women with breast cancer. A large United States cohort study // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 1489–1497.

13. Zlotta A., Remzi M., Snow P. *et al.* An artificial neural network for prostate cancer staging when serum prostate specific antigen is 10 ng/ml or less // *J. Urol.* 2003. Vol. 169, № 5. P. 1724–1728.

Поступила 27.03.06