



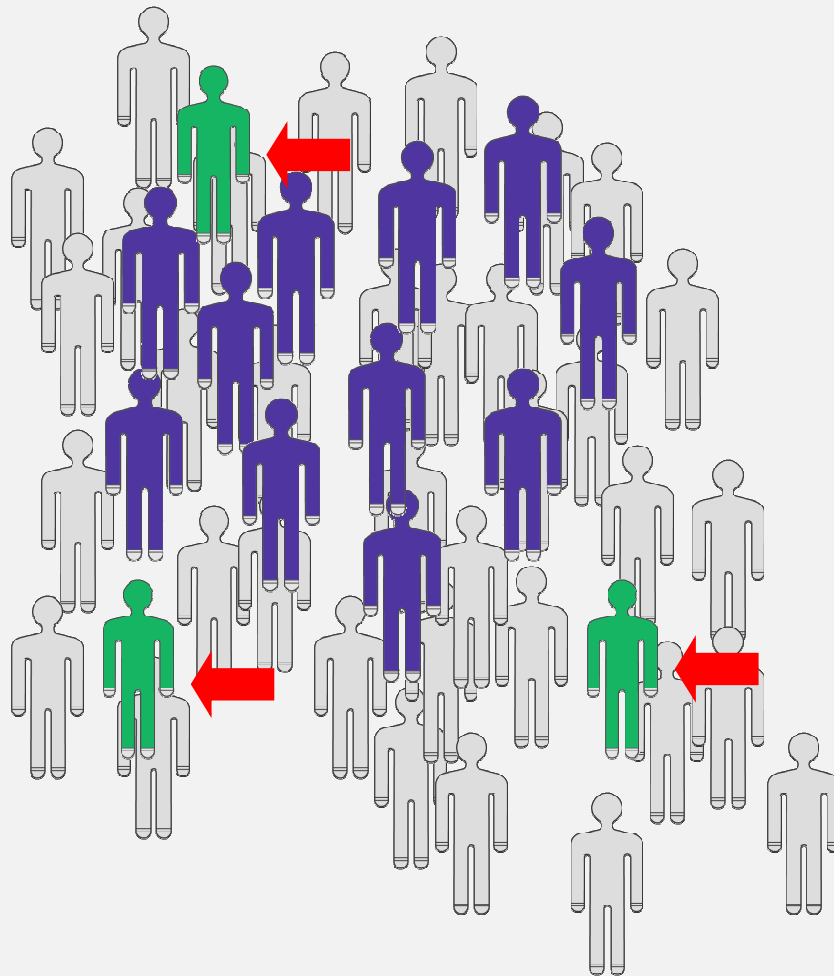
# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА НАЛИЧИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЙ МАРКЕР -2<sub>ПРО</sub>ПСА И ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РН1

Гвоздик Е.Ю.  
ООО «Бекмен Культер»



Move healthcare forward.

# ПАРАДИГМА ПРИ РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ РПЖ



Норма / дГПЖ

Рак предстательной  
железы

Потенциально  
летальный РПЖ



**Идеальный  
скрининговый тест**

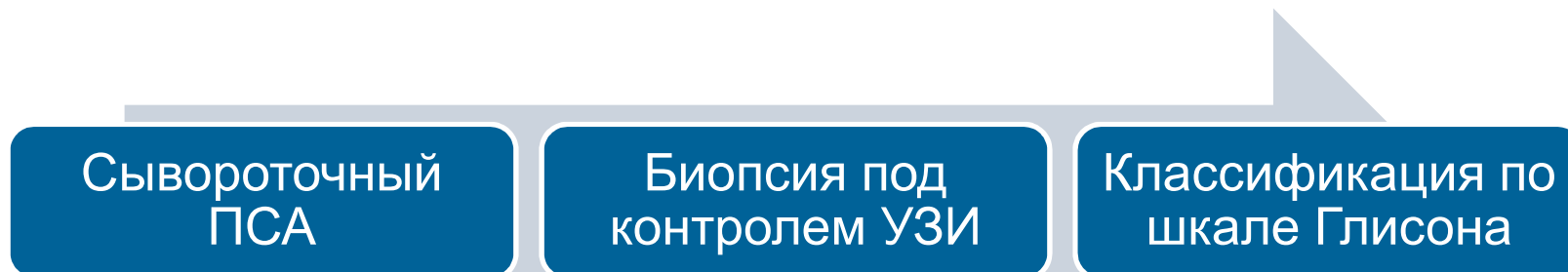
Адаптировано из Проф. Tombal ISOBM 2009

Move healthcare forward.

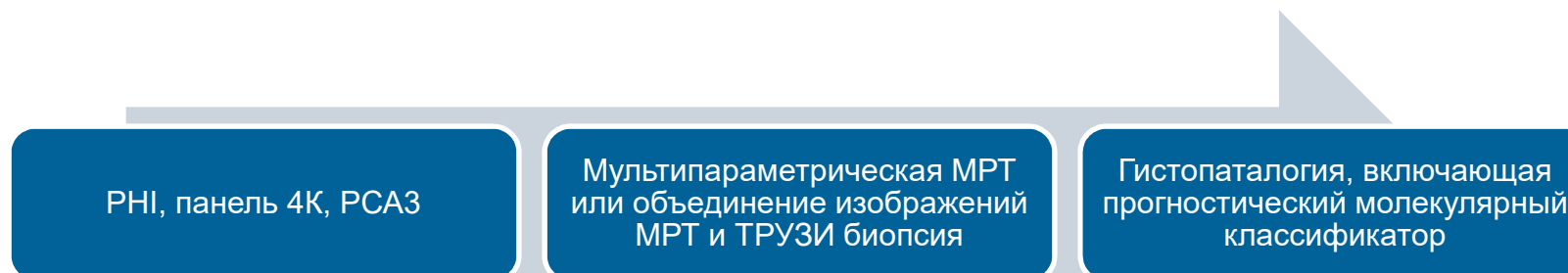


# РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ РПЖ

## «Классическая» модель



## Молекулярные классификаторы 2015



Адаптировано из JP Michiel Sedelaar and Jack A Schalken BMC Med 2015

# НЕАГРЕССИВНЫЙ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМЫЙ РАК

- › Отсутствие симптомов
- › Вялотекущий, не прогрессирует
- › Не влияет на продолжительность жизни
- › Не требуется радикального лечения
- › Необходимо применять активное наблюдение

Определяют на основании комбинации:

- › распространенности рака (клинической стадии)
- › суммы баллов по Глиссону в биоптате

# КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО И КЛИНИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМОГО РПЖ

## **Критерии PRIAS для клинически незначимого РПЖ :**

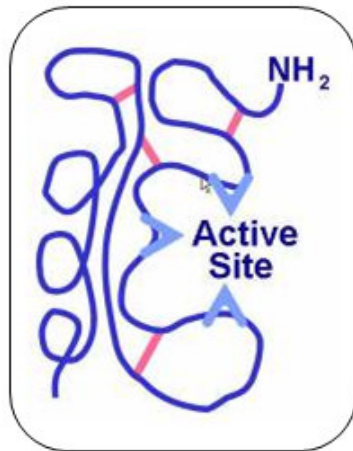
- T1c или T2
- Менее 2-х положительных точек
- ПСА < 8,0 (или 10 при классической калибровке)
- Плотность ПСА  $\leq 0,2$  нг/мл/мл
- Глисон < 7

***Протоколы «активного наблюдения»: для пациентов с РПЖ низкого риска***

# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ПСА

## свободный ПСА

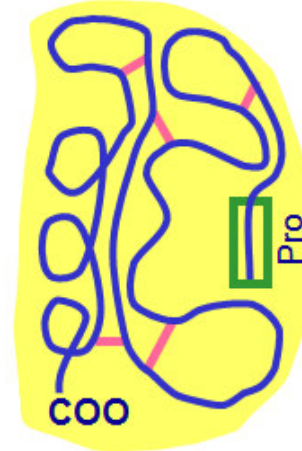
### ПСА



N аминокислот 237  
 Комплекс Да  
 Заболевание \*

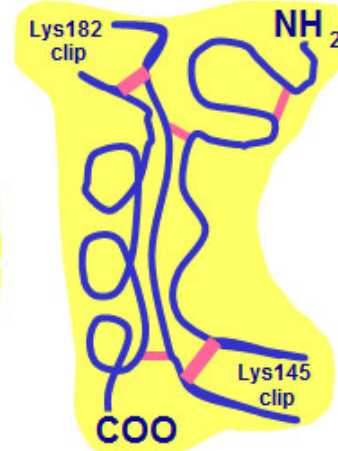
\*активный ПСА отсутствует в сыворотке

### проПСА



239-244  
 Нет  
 Рак

### ДПСА



237  
 Нет  
 ДГПЖ

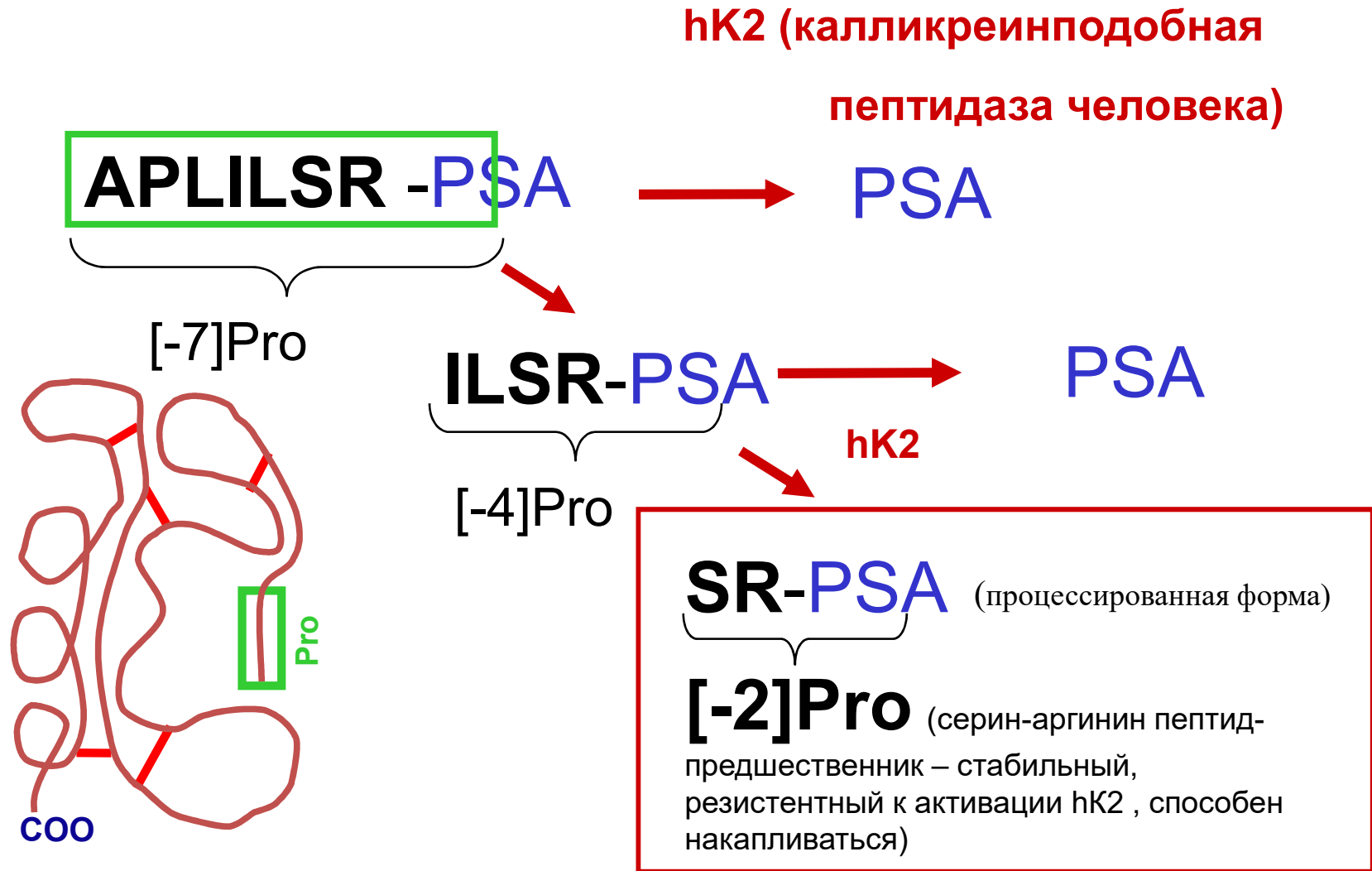
### инПСА



232-237?  
 Нет  
 ?

Mikolajczyk et al, Urology, 59,797-802, 2002

# МОЛЕКУЛЫ ПРОПСА



## [-2]проПСА - БОЛЕЕ СПЕЦИФИЧНЫЙ МАРКЕР РАКА ПРОСТАТЫ



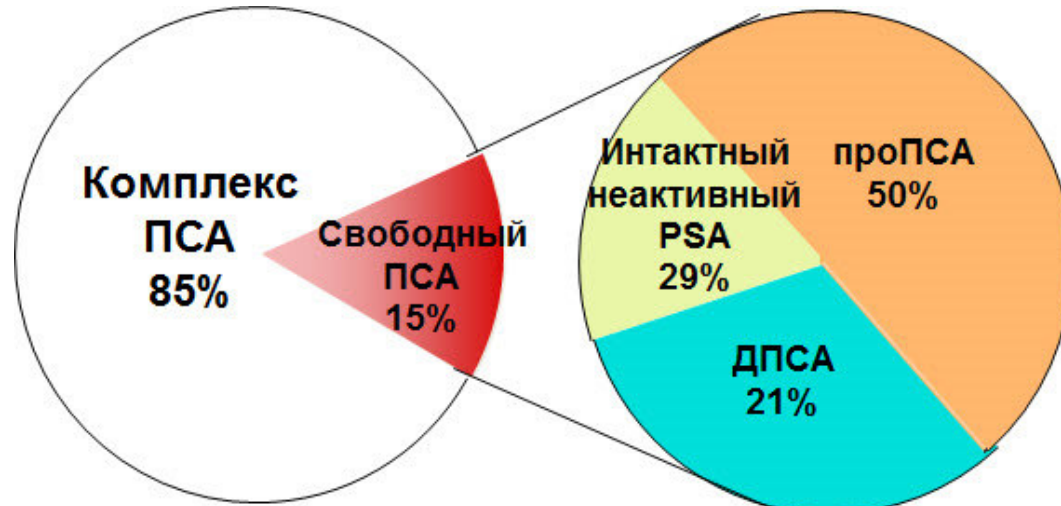
[-2]проПСА более специфичный маркер РПЖ  
[-2]проПСА концентрируется в периферийной зоне, местах локализации рака и практически не обнаруживается в переходной зоне с ДГПЖ

Mikolajczyk et al Cancer Research 2000; 60: 756–759

Mikolajczyk et al Cancer Research 2001; 61: 6958–6963



# КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗОФОРМ ПСА. ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ



Пациенты с раком простаты:

↓ %свПСА

↑ %проПСА

Общий ПСА

св.ПСА

**[-2]проПСА**

$$([ -2 ] \text{proPSA} / \text{fPSA}) * \sqrt{t\text{PSA}}$$

***phi***

## СПЕЦИФИЧНОСТЬ PHI ВЫШЕ, ЧЕМ ДРУГИХ МАРКЕРОВ

Европейское мультицентровое исследование

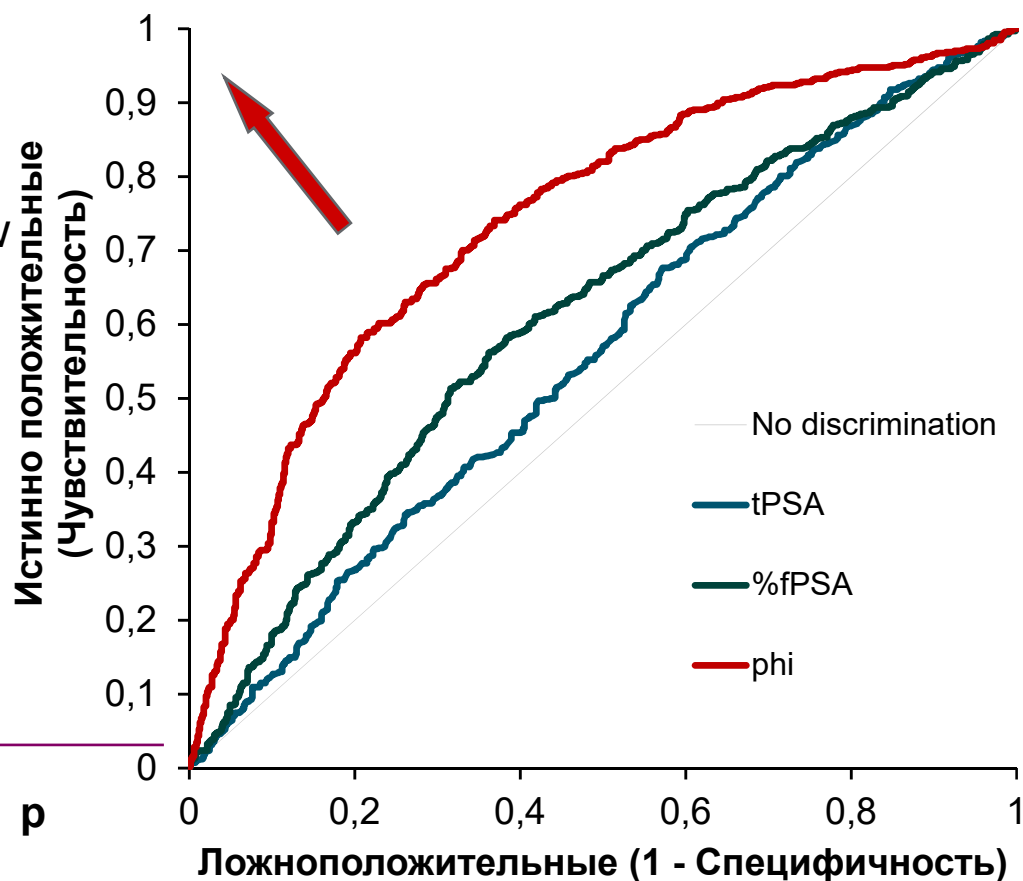
Берлин, Германия – Др. Stephan  
 Мюнхен, Германия – Проф. Semjonow  
 Париж, Франция – Проф. Houlgatte  
 Ренн, Франция – Др. Vincendeau

**Пациенты (n) 1362**

С РПЖ 694

Без РПЖ 668

Тест	Область ROC	95% CI	p
оПСА (мкг/л)	0,56	0,53 - 0,59	-
%свПСА	0,61	0,58 - 0,65	<0.0001*
<b>phi</b>	<b>0,74</b>	0,71 - 0,77	<0.0001*



Stephan et al. ClinChem 59:1 306–314 (2013)

\*: значение p vs оПСА



### A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range

William J. Catalona,\*† Alan W. Partin,‡ Martin G. Sanda,‡ John T. Wei,§ George G. Klee,‡ Chris H. Bangma, Kevin M. Slawin,|| Leonard S. Marks, Stacy Loeb, Dennis L. Broyles,‡ Sanghyuk S. Shin,‡ Amabelle B. Cruz,‡ Daniel W. Chan, Lori J. Sokoll, William L. Roberts,¶ Ron H. N. van Schaik and Isaac A. Mizrahi‡

PCa probability risk assessment using PHI and PHI relationship with biopsy Gleason score

	PHI Range			
	0–24.9	25.0–34.9	35.0–54.9	55.0+
Risk:				
% PCa probability (95% CI)	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 (95% CI)	1.0	1.6 (1.0–3.1)	3.0 (1.9–5.3)	4.7 (3.0–8.3)
% Pts	24.9	32.8	29.5	29.5
Biopsy Gleason score:*				
No. less than 7 (%)	34 (73.9)	74 (71.8)	116 (69.9)	66 (57.9)
No. 7 or greater (%)	12 (26.1)	29 (28.2)	50 (30.1)	48 (42.1)
RR (95% CI)	1.0	1.08 (0.61, 1.92)	1.15 (0.67, 1.98)	1.61 (0.95, 2.75)

\* One participant excluded with missing Gleason score (Cochran-Armitage test for trend  $p = 0.01$ ).

С увеличением *phi* растет риск наличия РПЖ. Измерение *phi* может уменьшать количество необязательных биопсий за счет лучшей специфичности при различной чувствительности у мужчин старше 50 лет с ПСА 2.0-10 нг/мл и отрицательным ПРИ

# ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PHI ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ТАКТИКИ АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

## Prostate Health Index (*phi*) as a novel biomarker in active surveillance of prostate cancer (PCa)

Andrew Eichholz, Frank McCarthy, Nening Dennis, Karen Thomas, Tim Howlett, Jhangir Iqbal, Jan Amin, Mildred Tan, Mausam Singhera, Elizabeth Selvadurai, Robert Anthony Huddart, David Paul Dearnaley, Chris Parker; The Institute of Cancer Research, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom; The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom

J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 81)

J Cancer Res Clin Oncol (2014) 140:257-263  
DOI 10.1007/s00432-013-1566-2

ORIGINAL PAPER

The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year among active surveillance for low-risk prostate cancer: a multicenter study cohort

Mikio Sugimoto · Kazuto Ito · Yoshiyuki Kakehi

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)

**EAU**  
European Association of Urology

Platinum Priority – Review – Prostate Cancer  
Editorial by Chris H. Bangma, Riccardo Valdagni, Peter R. Carroll, Hein van Poppel, Laurence Klotz and Jonas Hugosson  
on pp. 646-648 of this issue

Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification

Stacy Loeb<sup>a,1</sup>, Sophie M. Bruinsma<sup>b,1</sup>, Joseph Nicholson<sup>c</sup>, Alberto Briganti<sup>d</sup>, Tom Pickles<sup>e</sup>, Yoshiyuki Kakehi<sup>f</sup>, Sigrid V. Carlsson<sup>g,h</sup>, Monique J. Roobol<sup>b,\*</sup>

# РОССИЙСКОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



## РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

- » Ведущая организация:  
Клиника урологии МГМСУ,  
консультативно-  
диагностический центр ГКБ №  
50, урологические отделения  
ГКБ № 50 г. Москвы
- » **Цель:** оценить клиническую  
значимость –[2]проПСА и РН1 в  
популяции российских мужчин  
с уровнем общего ПСА 2-10  
нг/мл в рамках проспективного  
исследования

Move healthcare forward.



# ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования:

Всего: 253 человека в возрасте  $\geq 45$  лет, отрицательное ПРИ, из них по результатам биопсии:

- Без РПЖ: 151 мужчина
- С РПЖ: 102 мужчины

Клинически значимый РПЖ: 59 мужчин

Без РПЖ\_клинически незначимый РПЖ: 194 мужчины

Глисон, стадия	N
6	62
7	34
8	4
Стадия не установлена	1

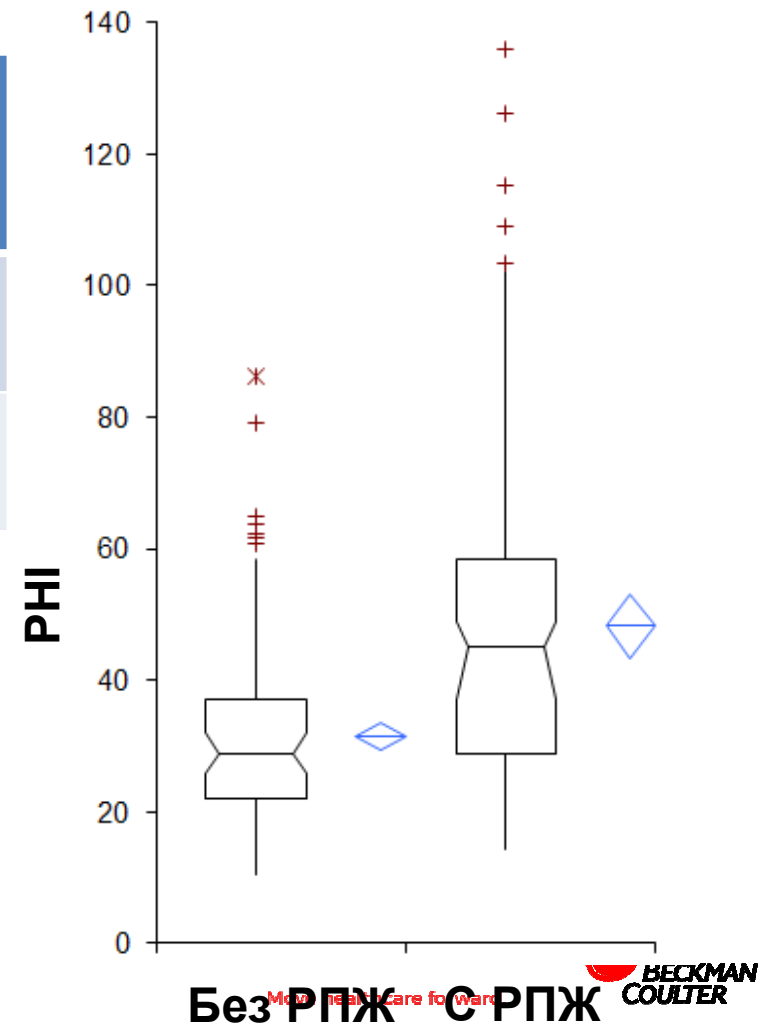
## Критерии клинически незначимого РПЖ:

- Глисон < 7
- Менее 30% позитивных столбиков
- Менее 50% опухоли в одном столбике

# ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверное отличие медиан пациентов с РПЖ и без РПЖ

	n	РНІ Медиана	95% доверительный интервал
Без РПЖ	151	<b>28,7</b>	25,98 – 32,2
С РПЖ	102	<b>45,03</b>	37 - 49



## ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- › Корреляция РНІ со степенью злокачественности РПЖ

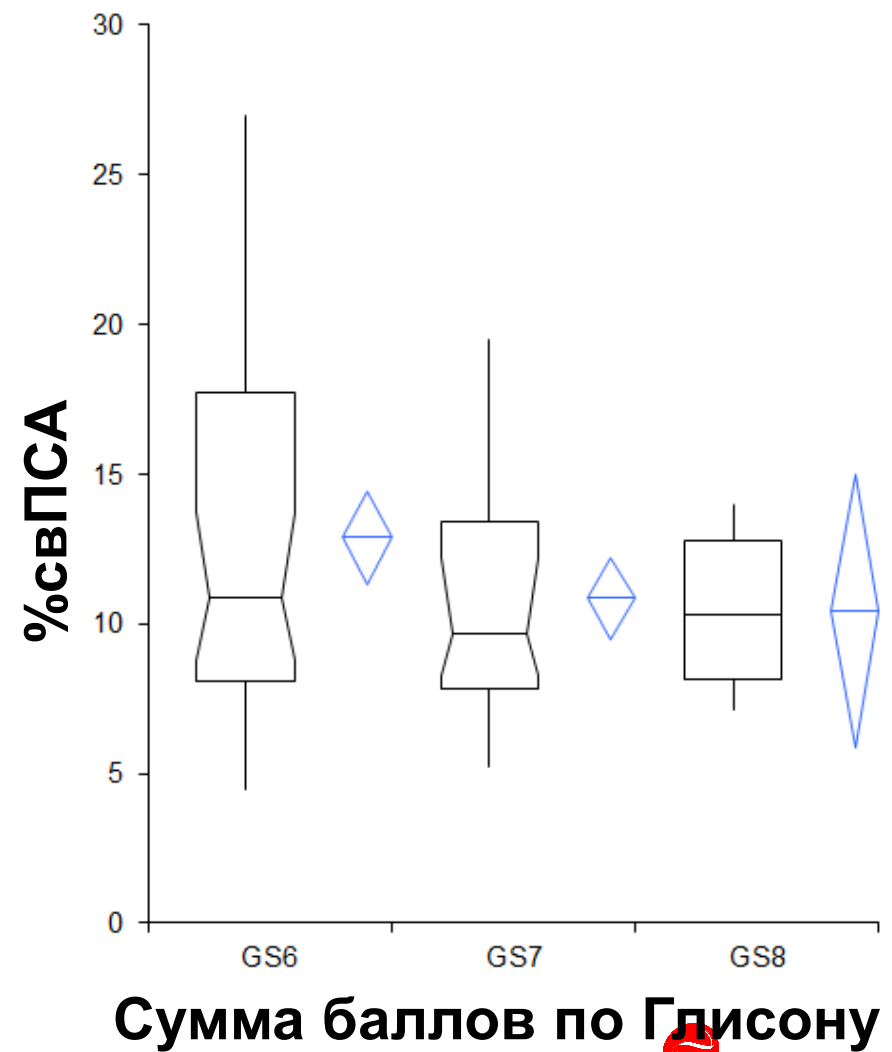
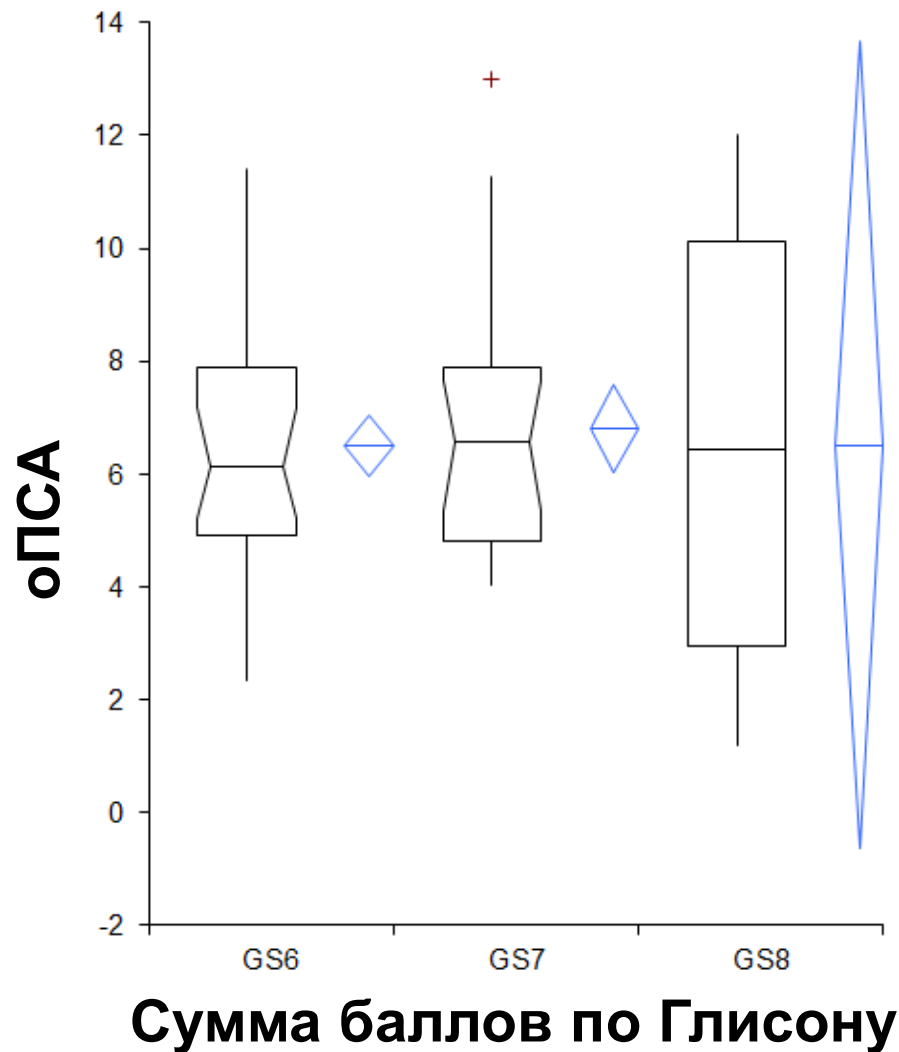
Глисон, стадия	n	РНІ Медиана	95% доверительный интервал
Глисон 6	62	<b>39.48</b>	29.06
Глисон 7	34	<b>49.27</b>	35.88
Глисон 8	4	<b>57.35</b>	-

- › Корреляция РНІ с клинически значимым РПЖ

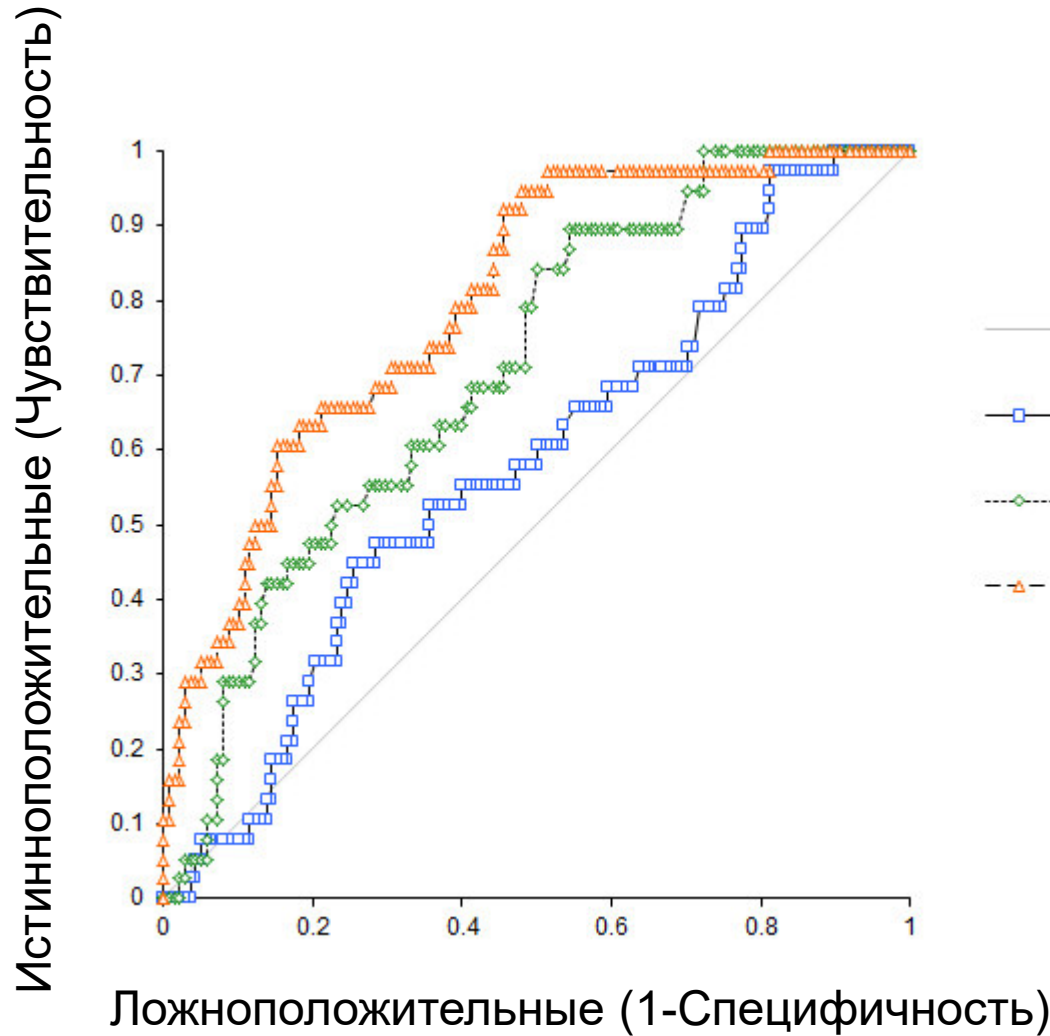
Глисон, стадия	n	РНІ Медиана	95% доверительный интервал
Без РПЖ + Клинич. незначим. РПЖ	194	<b>29,2</b>	27,02 – 32,3
Клинич. знач. РПЖ	59	<b>50,6</b>	45,1 – 58,1



# ОТСУТСТВИЕ КОРРЕЛЯЦИИ оПСА И %сВПСА С КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ РПЖ



# PHI – НАИБОЛЕЕ ТОЧНЫЙ ПРЕДИКТОР КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО РПЖ



- Нет разделения
- Общий ПСА
- ◇— %свПСА
- △— PHI

AUC		
PHI	%свПСА	оПСА
<b>0.79</b>	0.72	0.6

# ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PHI ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ТАКТИКИ АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

## Prostate Health Index (*phi*) as a novel biomarker in active surveillance of prostate cancer (PCa)

Andrew Eichholz, Frank McCarthy, Nening Dennis, Karen Thomas, Tim Howlett, Jhangir Iqbal, Jan Amin, Mildred Tan, Mausam Singhera, Elizabeth Selvadurai, Robert Anthony Huddart, David Paul Dearnaley, Chris Parker; The Institute of Cancer Research, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom; The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom

J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 81)

J Cancer Res Clin Oncol (2014) 140:257-263  
DOI 10.1007/s00432-013-1566-2

ORIGINAL PAPER

The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year among active surveillance for low-risk prostate cancer: a multicenter study cohort

Mikio Sugimoto · Kazuto Ito · Yoshiyuki Kakehi

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)

**EAU**  
European Association of Urology

Platinum Priority – Review – Prostate Cancer  
Editorial by Chris H. Bangma, Riccardo Valdagni, Peter R. Carroll, Hein van Poppel, Laurence Klotz and Jonas Hugosson  
on pp. 646-648 of this issue

Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification

Stacy Loeb<sup>a,1</sup>, Sophie M. Bruinsma<sup>b,1</sup>, Joseph Nicholson<sup>c</sup>, Alberto Briganti<sup>d</sup>, Tom Pickles<sup>e</sup>, Yoshiyuki Kakehi<sup>f</sup>, Sigrid V. Carlsson<sup>g,h</sup>, Monique J. Roobol<sup>b,\*</sup>

# КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ: РОССИЙСКИЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ ДАННЫЕ

**Пациент № 1 (Россия)**  
 Возраст 62 года  
 ПСА **1,21**  
 %свПСА **14**  
*RNI* **49**  
 Нет предшествующих биопсий

**Пациент № 1 (Бельгия)**  
 Возраст 56 лет  
 ПСА **2,2**  
 %свПСА **23**  
*RNI* **65**  
 Нет предшествующих биопсий

**Рекомендации: Рекомендована биопсия**

**Рекомендации: Рекомендована биопсия**

Диагноз: **РПЖ: Глисон 8 (4+4)**

Диагноз: **РПЖ: Глисон 7 (4+3)**

<i>RNI</i> * (Калибровка Hybritech )	Вероятность рака	95% доверительный интервал
0 – 21	8.4 %	1.9 – 16.1 %
21 – 40	21.0 %	17.3 – 24.6%
<b>40+</b>	<b>44.0 %</b>	<b>36.0 – 52.9 %</b>

# ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: ПОРОГОВОЕ ЗНАЧЕНИЕ

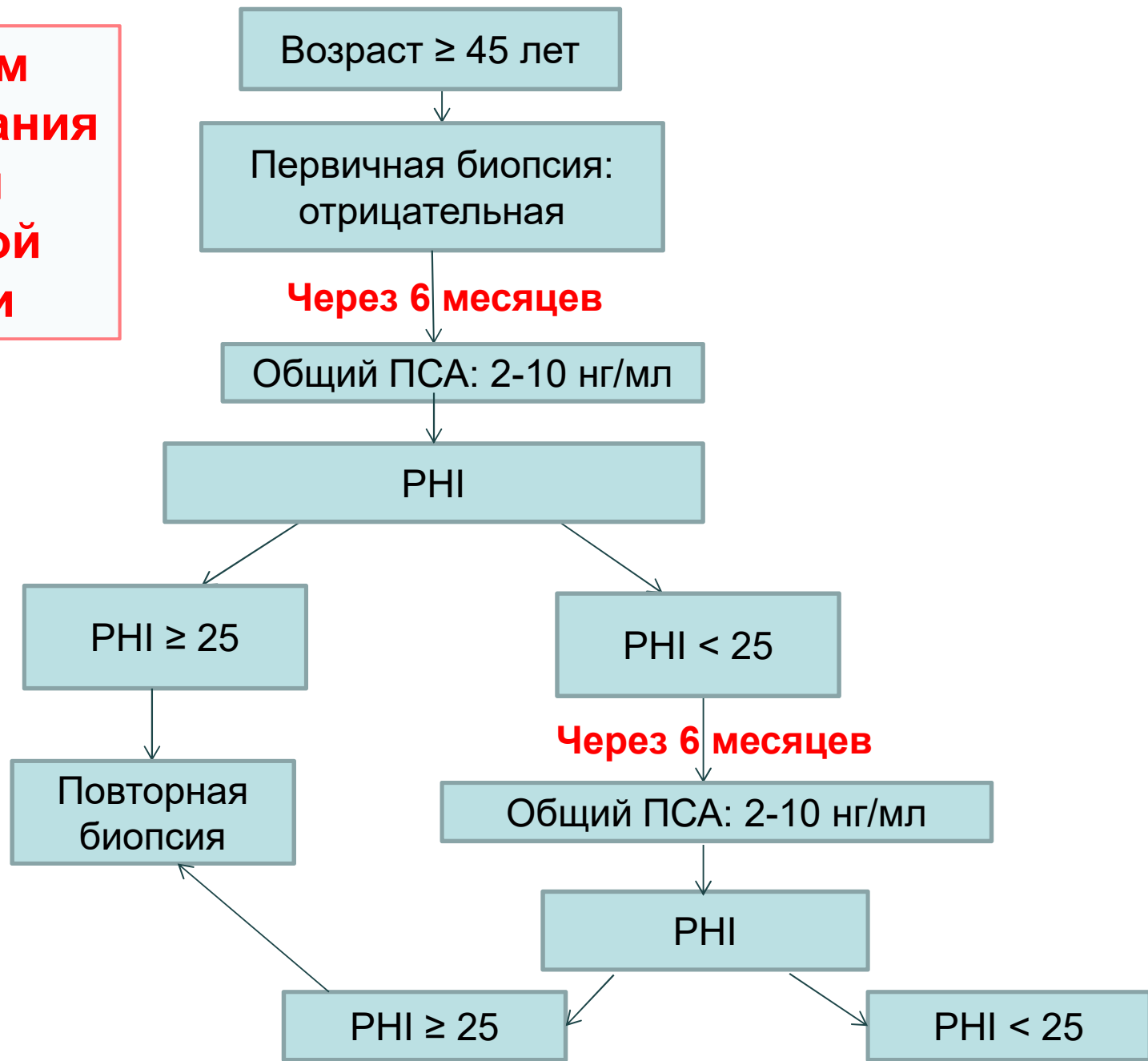
На основании многочисленных европейских и американских исследований чувствительности и специфичности метода:

Пороговое значение РНІ **25**  
(калибровка Hybritech)

**Подтверждено российскими исследованиями\***

\*Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. и соавт. Методические рекомендации «Клиническое использование Индекса Здоровья Простаты РНІ в диагностике рака предстательной железы», 2015

**Алгоритм  
использования  
PHI при  
повторной  
биопсии**



# РЕКОМЕНДАЦИИ NCCN

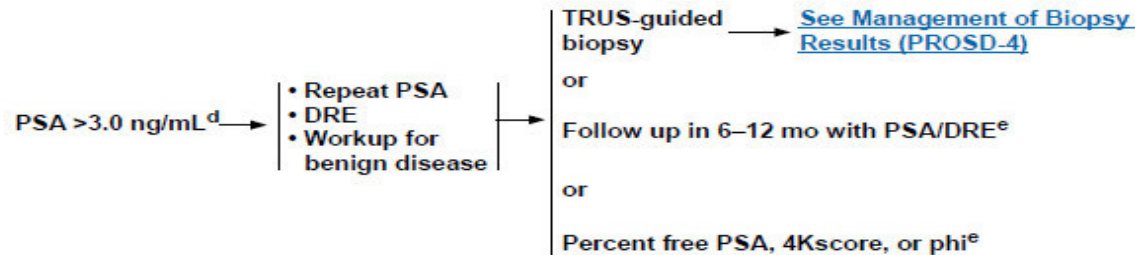


National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2015 Prostate Cancer Early Detection

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Prostate Early Detection TOC](#)  
[Discussion](#)

### INDICATIONS FOR BIOPSY



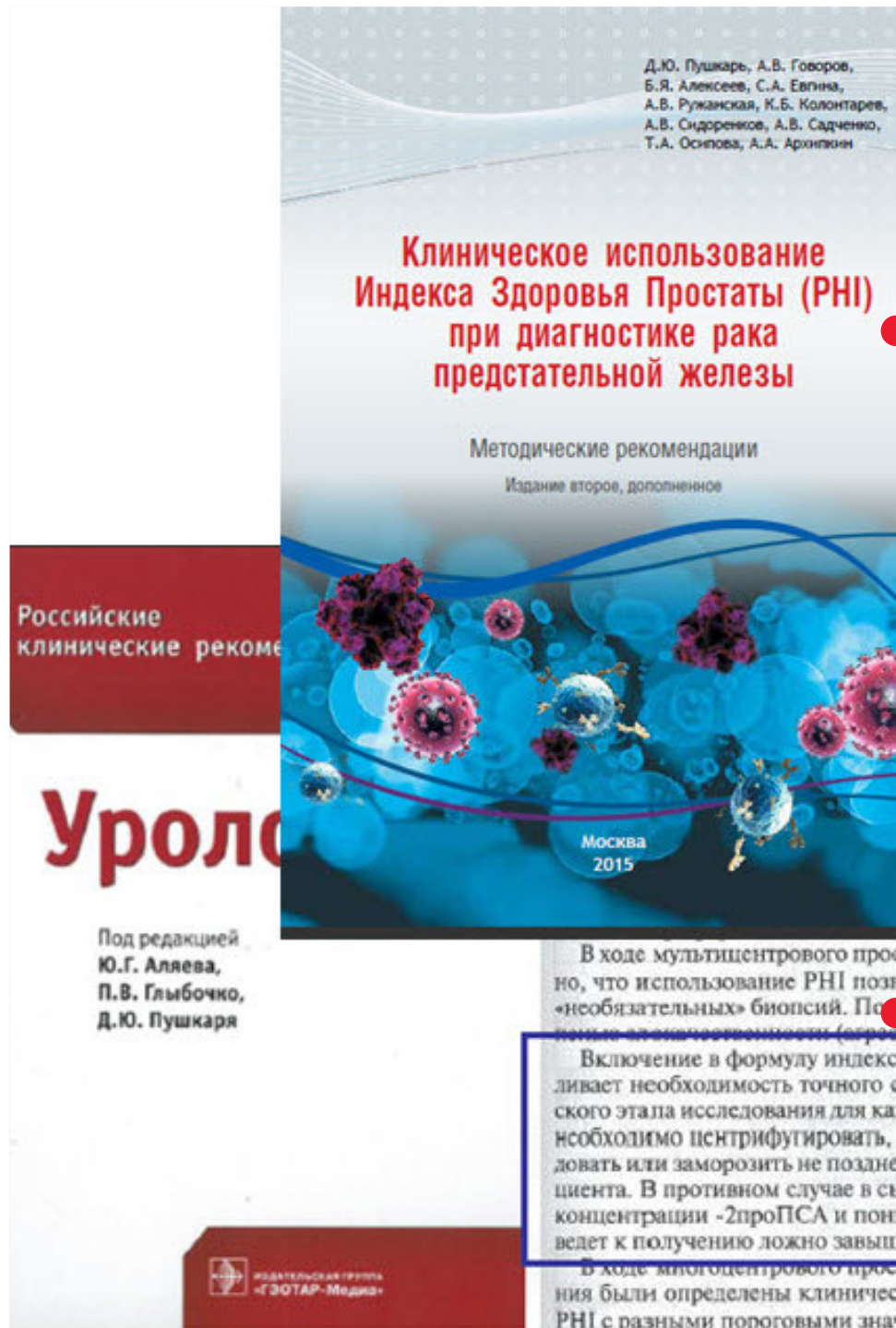
**TRUS-GUIDED BIOPSY**  
Initial and Repeat  
**Extended-pattern biopsy (12 cores)**

- Number of cores:
  - ▶ Sextant (6),
  - ▶ Lateral peripheral zone (6), and
  - ▶ Lesion-directed at palpable nodule or suspicious image
- Anteriorly directed biopsy is not supported in routine biopsy. However, the addition of a transition zone biopsy to an extended biopsy protocol may be considered in a repeat biopsy if PSA is persistently elevated.
- Multiparametric MRI may help identify regions of cancer missed on prior biopsies and should be considered in selected cases after at least 1 negative biopsy.
- For high-risk men with negative biopsies, consideration can be given to a saturation biopsy strategy (including transperineal techniques) and/or the use of multiparametric MRI followed by an appropriate biopsy technique based on the results.
- Local anesthesia can decrease pain/discomfort associated with prostate biopsy and should be offered to all patients.

<sup>d</sup>The level of PSA correlates with the risk of prostate cancer. The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) demonstrated that 15% of men with a PSA level of ≤4.0 ng/mL and a normal DRE had prostate cancer diagnosed on end-of-study biopsies. Approximately 30% to 35% of men with serum PSA between 4 to 10 ng/mL will be found to have cancer. Total PSA levels >10 ng/mL confer a greater than 67% likelihood of prostate cancer.

<sup>e</sup>Biomarkers that improve the specificity of detection are not recommended as firstline screening tests. However, there may be some patients who meet either PSA or DRE standards for consideration of biopsy, but for whom the patient and/or the physician wish to further define the probability of high-grade cancer. A percent free PSA <10%, phi >35 or 4Kscore (which provides an estimate of the probability of high-grade prostate cancer) are potentially informative in patients who have never undergone biopsy or after a negative biopsy; a PCA3 score >35 is potentially informative after a negative biopsy.

NCCN Guidelines Version 2.2015 Prostate Cancer Early Detection Pane Members



## КТО РЕКОМЕНДУЕТ PHI?

- Мельбурнский консенсус мировых экспертов
- Российские клинические рекомендации, 2015
- Методические рекомендации под руководством Пушкаря Д.Ю.

Move healthcare forward.





Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров,  
А.В. Сидоренко, Е.А. Прилепина,  
М.В. Ковылина

# РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МЕДИЦИНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 19

Москва 2019

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ РПЖ МИНЗДРАВА РФ, МОСКВА

Move healthcare forward.



## ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ PHI:

- › Значительно улучшает выявляемость РПЖ для мужчин с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл
- › Представляет клиническую ценность при первичной и повторной биопсии
- › Снижает количество необязательных биопсий предстательной железы
- › Повышает эффективность выявления клинически значимого рака простаты



➤ СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



Move healthcare forward.