

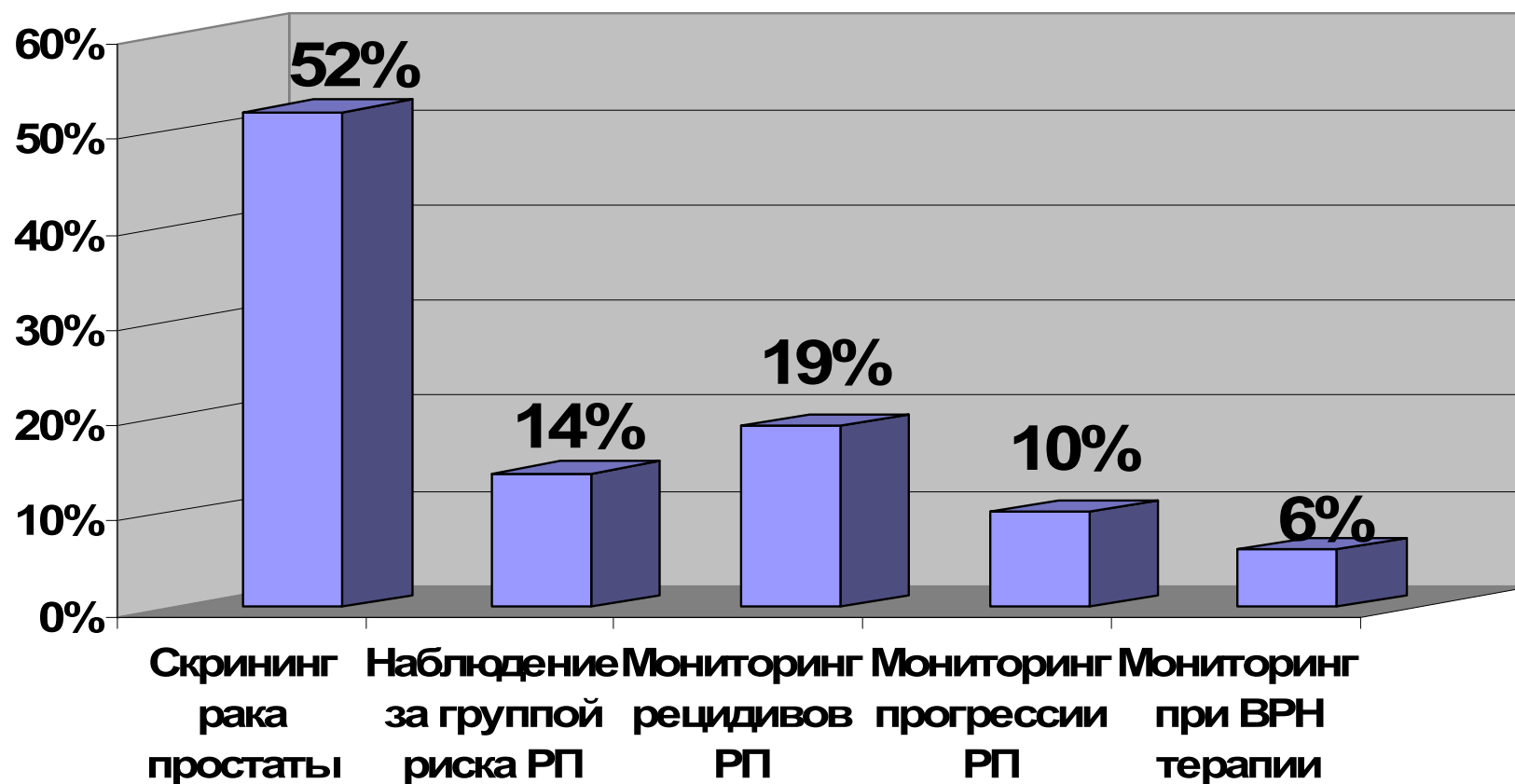
Современные подходы к диагностике рака предстательной железы.

**-2проПСА и
Индекс здоровья простаты
*phi***

***Виленская Е.Г.
Beckman Coulter***

Киров, 14-15.03.2013

Статистика по использованию определения уровня ПСА



ERSPC- Европейское рандомизированное исследование скрининга рака простаты (7 стран)

- Рандомизированная группа 162 388 мужчин 55-69 лет:
скрининг - 72 891,
контроль - 89 352
медиана длительности наблюдения -11 лет, интервал 4г.
- Всего – 136 689 тестов на ПСА, в среднем 2.27 на участника
- 16.6% положительных тестов ПСА (ПСА>3нг/мл)
- 85.9% мужчин с ПСА>3нг/мл проведена 6-точечная биопсия

Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up

Fritz H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D., Teuvo L.J. Tammela, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D., Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D., Marco Zappa, Ph.D., Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D., Alvaro Páez, M.D., Liisa Mänttinen, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D., Gunnar Aus, M.D., Sigrid Carlsson, M.D., Arnaud Villers, M.D., Xavier Rebillard, M.D., Theodorus van der Kwast, M.D., Paula M. Kujala, M.D., Bert G. Blijenberg, Ph.D., Ulf-Hakan Stenman, M.D., Andreas Huber, M.D., Kimmo Taari, M.D., Matti Hakama, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D., Harry J. de Koning, M.D., and Anssi Auvinen, M.D., for the ERSPC Investigators*

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of **MEDICINE**



European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer



ERSPC

Снижение относительного риска смерти от рака простаты

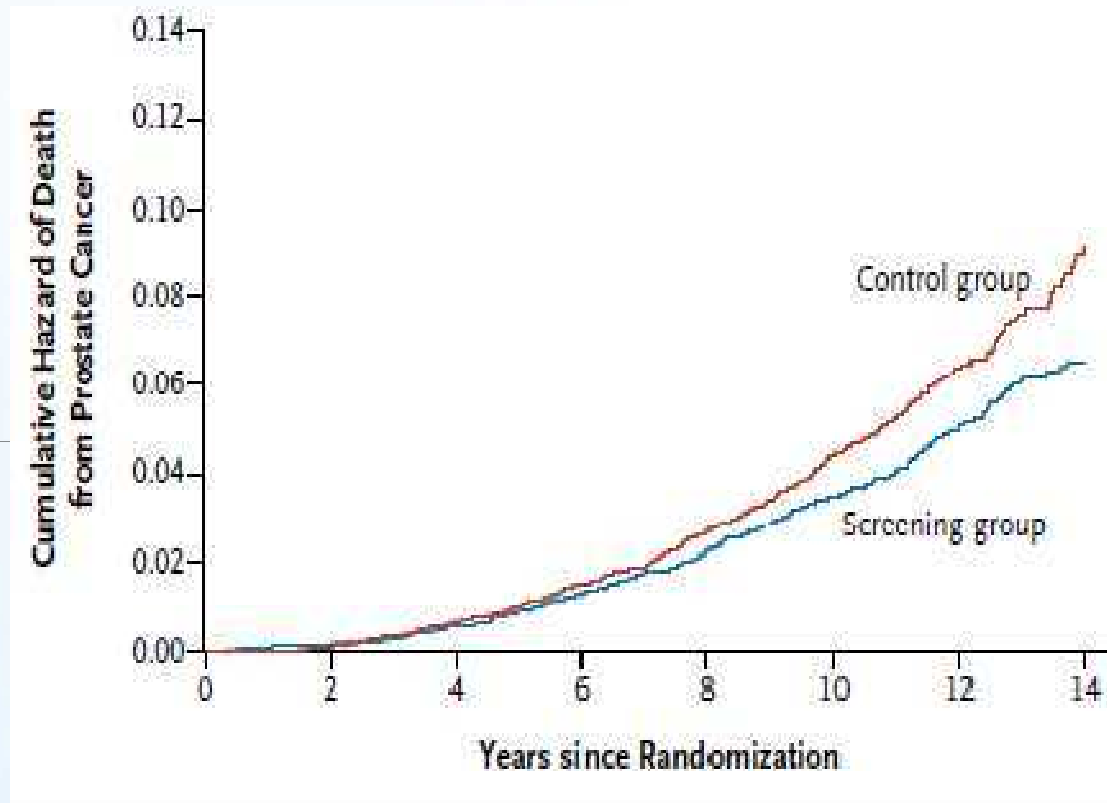


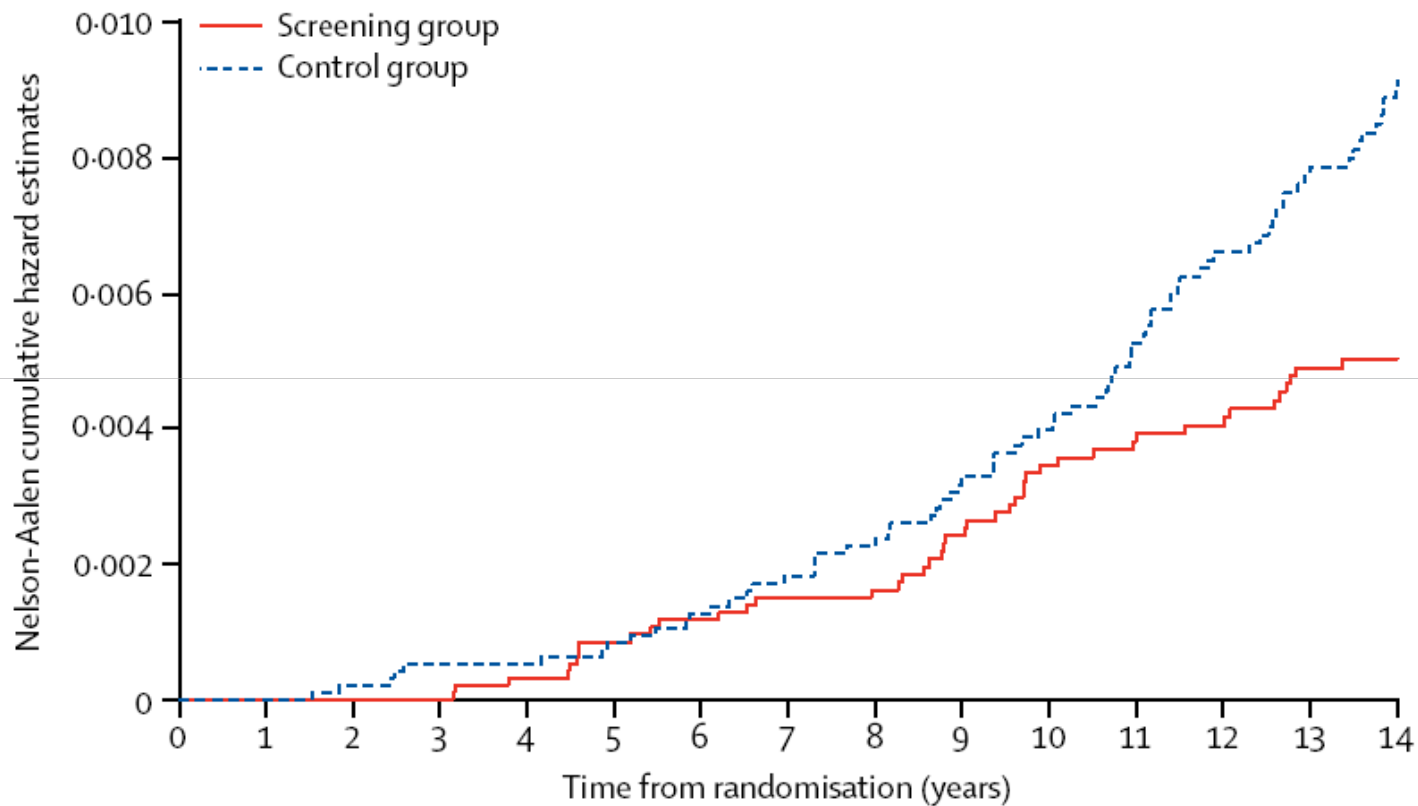
Figure 2. Cumulative Hazard of Death from Prostate Cancer among Men 55 to 69 Years of Age.

- 21% для всей скрининговой группы
- 29% - для мужчин, действительно прошедших скрининг
- 38% - в течение 10-ого и 11-ого года наблюдения

Повысилась выявляемость РПЖ
скрининг (S) - 6963 (9.6%),
контроль (C) - 5396 (5.2%)

Смерть от РПЖ: скрининг (S) 299 (0.4%),
контроль (C) 462 (0.5%)

Подгруппа Göteborg: 44% снижение относительного риска смерти от рака простаты



Number at risk	
Screening group	9952
Control group	9952

	9333	8585	7746
	9345	8580	7755

медиана наблюдений 14 лет

Hugosson et al. *Lancet Oncol* 2010;

Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial

PLCO (Prostate, lung, colon, ovary screening trial) - американское рандомизированное исследование скрининга

- 10 центров
- Рандомизированная группа 76 693 мужчин 55-74 лет:
скрининг - 38 343,
контроль - 38 350
- Медиана длительности наблюдения -7 лет
- Интервал скрининга – ежегодно
- Смертность: в скрининговой группе 2.0 на 10 тыс человек-лет
в контрольной группе 1.77 на 10 тыс человек-лет

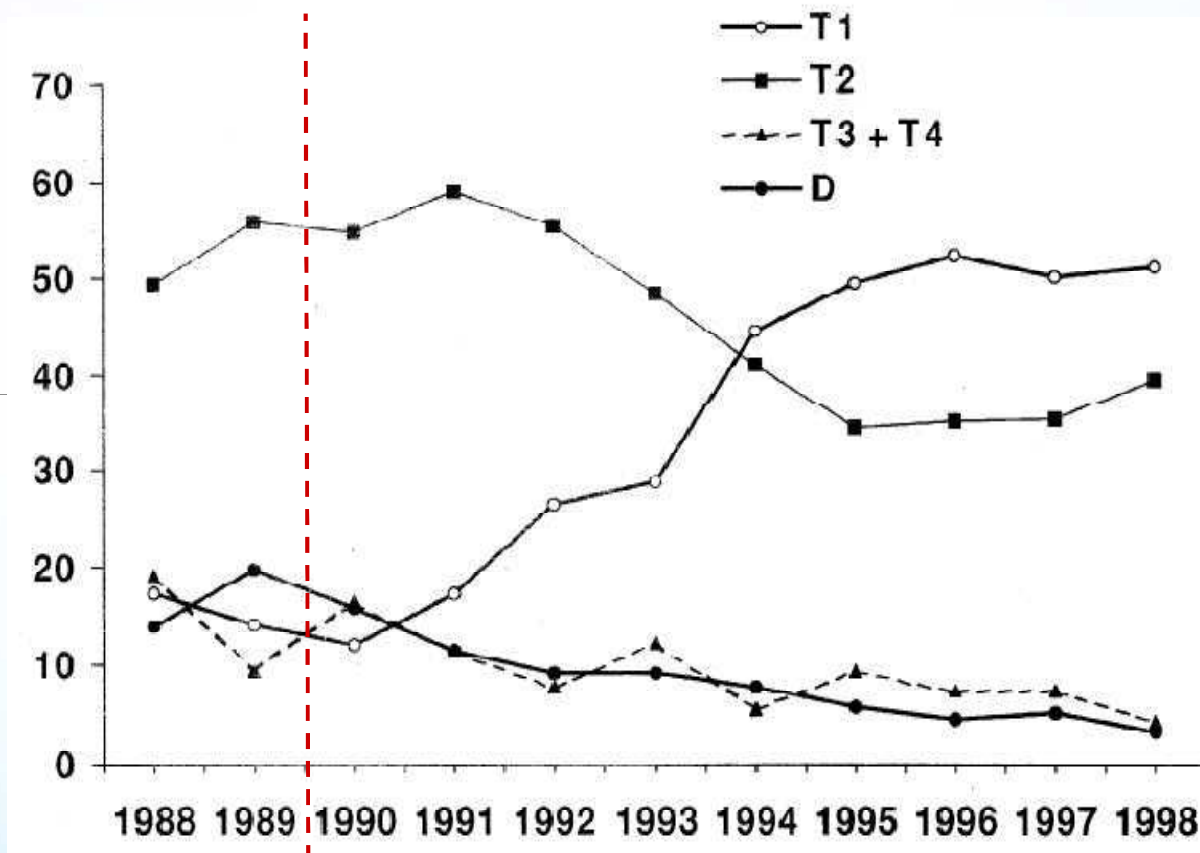
Stratifying Risk — The U.S. Preventive Services Task Force and Prostate-Cancer Screening

Ограничения американского PLCO исследования

- Короче время наблюдения
- Предварительное тестирование 44% мужчин до рандомизации уменьшило число случаев
- 52%-ная контаминация контрольной группы
- Низкая доля согласившихся на биопсию по показаниям 40%
- Низкая смертность от рака простаты в обеих группах (2.0 при скрининге и 1.7 в контроле, тогда как в ERSPC 3.3 и 4.3)

Скрининг ПСА привел к существенным изменениям структуры

Клиническая стадия РПЖ
(% от общего количества)



Негативные последствия скрининга (1)

- Низкая специфичность ПСА как онкомаркера
- Много ложноположительных результатов
- **Высокий процент необязательных биопсий**

ПСА	N	Биопсия		Рак		Процент необоснованных биопсий
		N	%	N	%	
< 2 нг/мл	13344	695	5%	49	7%	93%
2-4 нг/мл	3934	1013	25%	209	20%	80%
> 4 нг/мл	2692	2409	89%	756	31%	69%
		4117		1014		75%

Негативные последствия скрининга (2)

- Гипердиагностика – выявление большого количества неагрессивного, клинически незначимого рака
- Излишнее лечение в случае клинически незначимого рака простаты
- Чтобы спасти в результате скрининга одну жизнь
 - NNI – 1055, NND – 37 при ERSPC (11 лет)
 - NNI – 293, NND – 12 при Goteborg (14 лет):
- NNI – количество мужчин, которых надо пригласить к участию в скрининге (*number needed to invite*)
- NND – количество выявляемых случаев рака (*number needed to detect*)

Неагрессивный или клинически незначимый рак

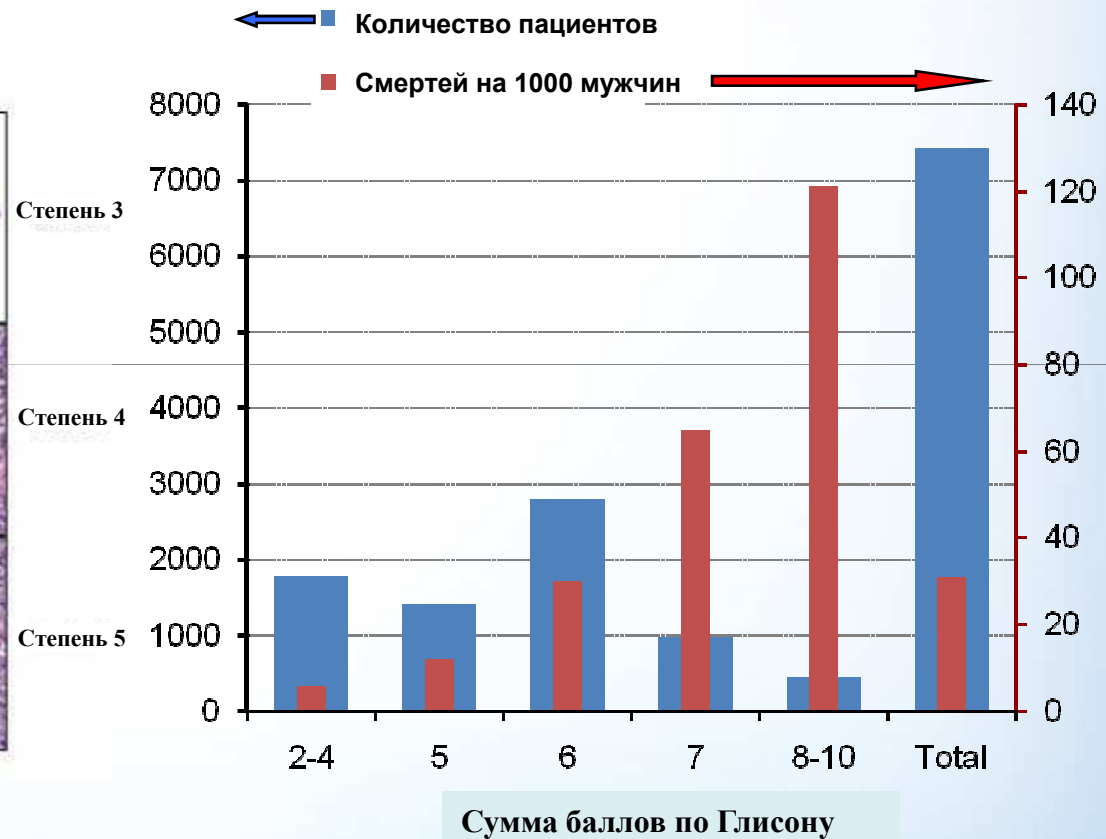
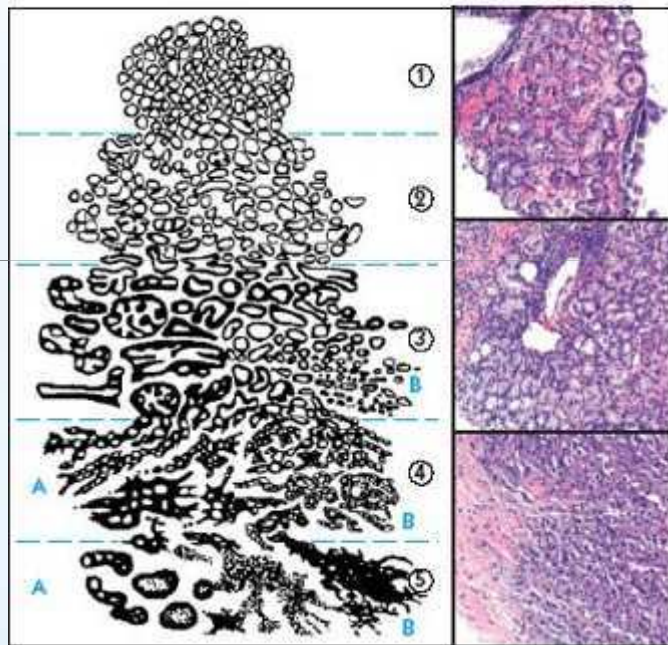
- Отсутствие симптомов
- Вялотекущий, не прогрессирует
- Не влияет на продолжительность жизни
- Не требуется радикального лечения
- Необходимо применять активное наблюдение

Определяют на основании комбинации:

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

Выявление угрожающего жизни РПЖ

Рис. 1 Диаграмма системы оценки по Глисону



- Стадии прогрессии опухоли по Глисону коррелируют с показателями смертности
- Показатели смертности существенно возрастают при сумме баллов по Глисону >6

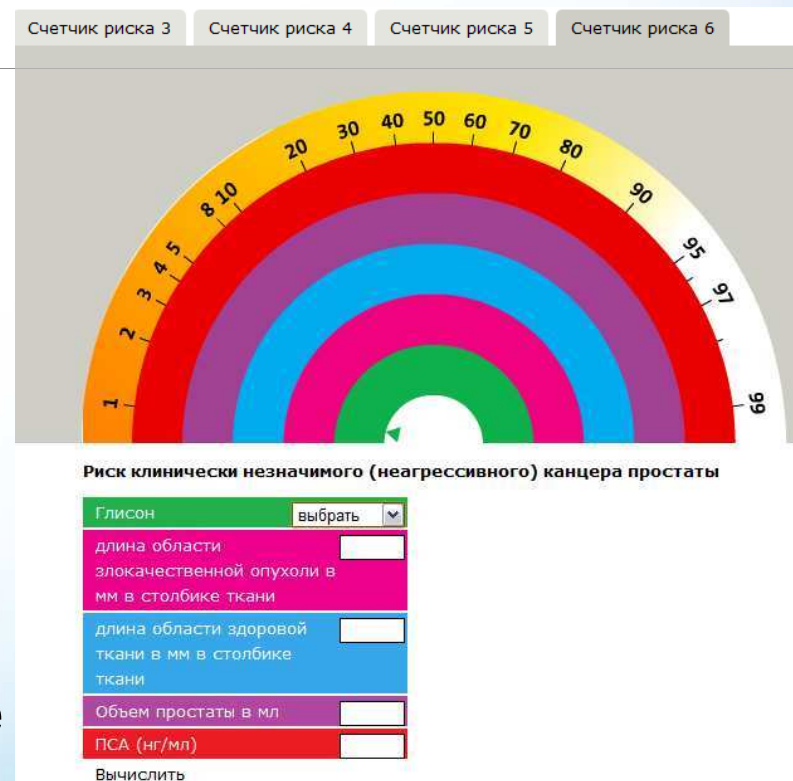
Пути повышения эффективности скрининга рака простаты (1)

Снизить количество необязательных биопсий

- Комбинация ПСА с другими показателями
- Использование калькуляторов риска, например, на основе ERSPC, на русском языке

www.prostatecancer-riskcalculator.ru

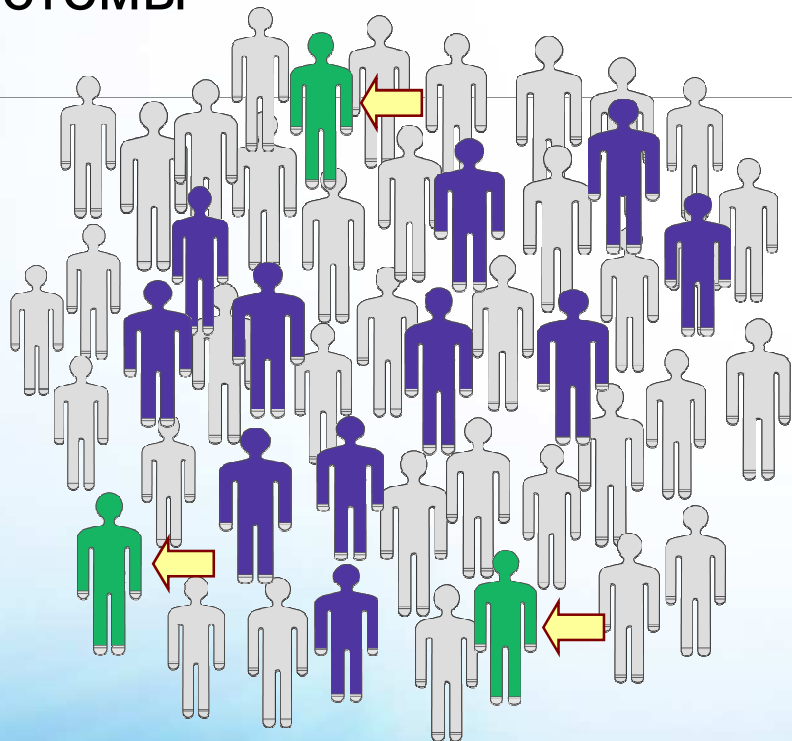
- Индивидуальная вероятность наличия рака простаты
- Разрабатываются на основе статистического анализа больших массивов данных
- Графическое представление



Пути повышения эффективности скрининга рака простаты (2)

Уменьшить гипердиагностику и излишнее лечение

- Идентифицировать неагрессивный рак и применять активное наблюдение
- Разрабатывать новые маркеры и многопараметровые системы



Норма /
ДГПЖ

Рак простаты

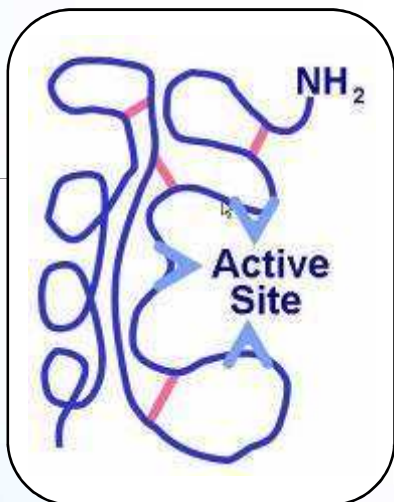
Потенциально
летальный рак
простаты

**Идеальный
скрининговый тест**

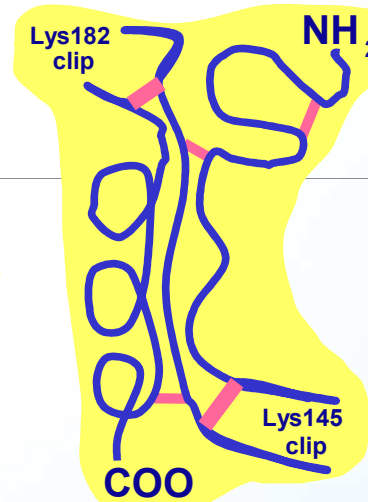
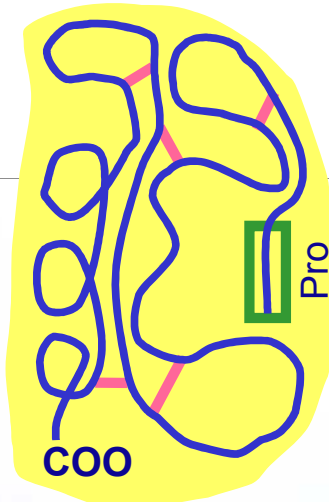
Молекулярные формы ПСА

свободный ПСА

ПСА



проПСА ДПСА



инПСА



Н аминокислот	237
Комплекс	Да
Заболевание	*

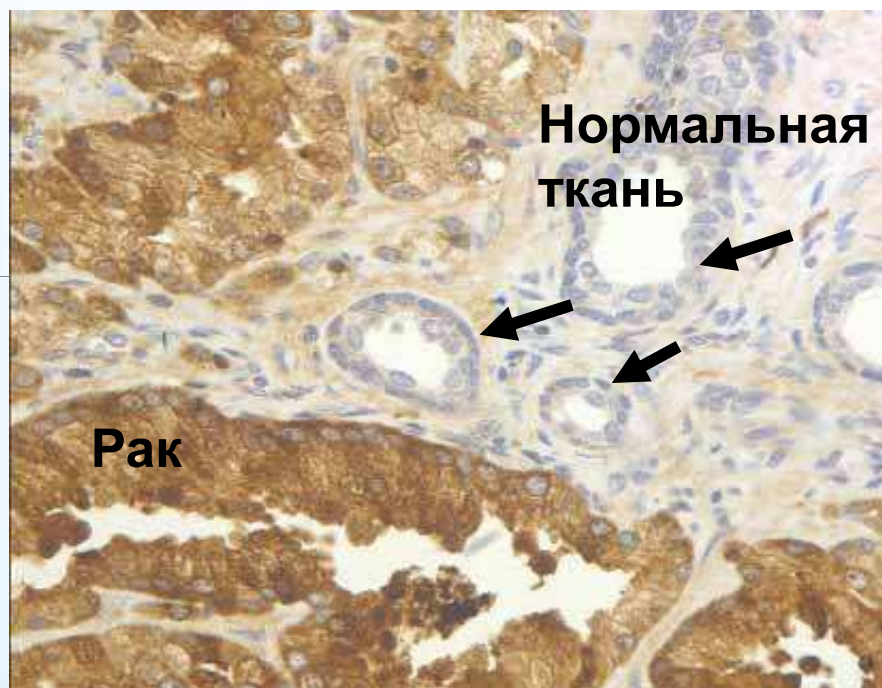
Н аминокислот	239-244
Комплекс	Нет
Заболевание	Рак

Н аминокислот	237
Комплекс	Нет
Заболевание	ДГПЖ

Н аминокислот	232-237?
Комплекс	Нет
Заболевание	?

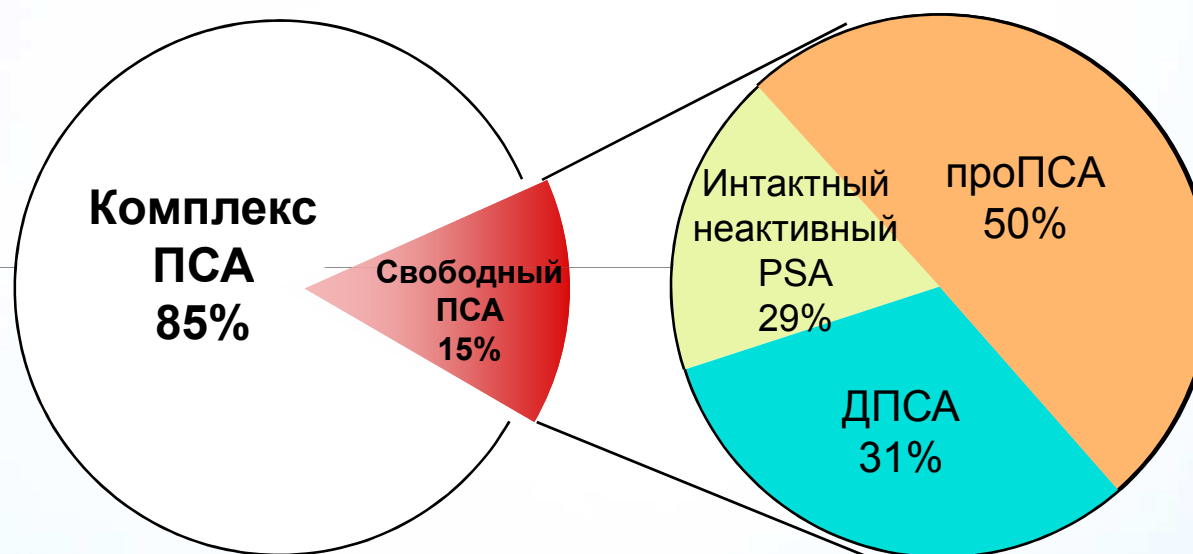
*активный ПСА отсутствует в сыворотке

[-2]проПСА - более специфичный маркер рака простаты



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

Клиническая значимость изоформ ПСА



Пациенты с раком простаты: ↓ %свПСА ↑ %проПСА

(Адаптировано из SD Mikolajczyk)

Индекс здоровья простаты Beckman Coulter *phi*

Общий ПСА

св.ПСА

[-2]проПСА

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

phi

комбинация показателей

Клиническая значимость:

**1 – индекс здоровья простаты
phi**

**улучшает выявляемость
рака предстательной железы**

**The Beckman Coulter Prostate Health Index (phi)*
increases the specificity of detection of prostate cancer
and may reduce the number of negative biopsies**

Vincendeau S,¹ Stephan C,² Houlgatte A,³ Semjonow A⁴

¹Department of Urology, Hospital Pontchaillou, Rennes, France

²Department of Urology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany

³Department of Urology, HIA du Val de Grace, Paris, France

⁴Prostate Center, Department of Urology, University Hospital Münster, Germany

**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**

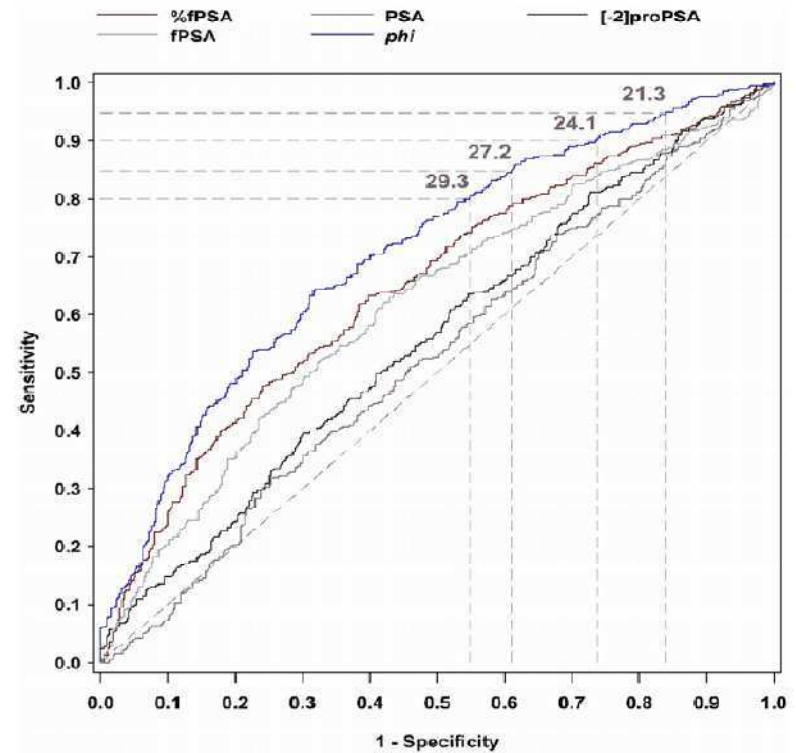
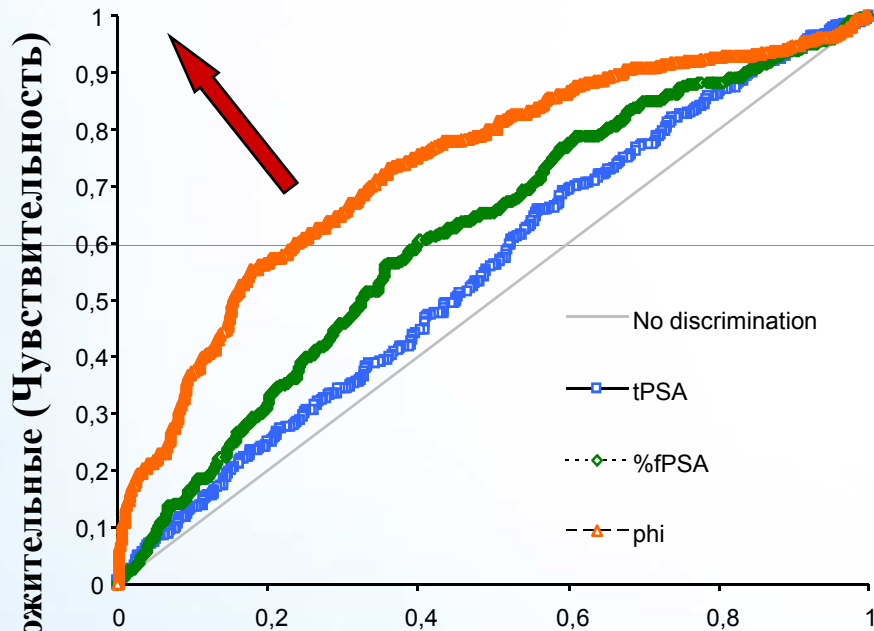
William J. Catalona,^{*}† Alan W. Partin,[‡] Martin G. Sanda,[‡] John T. Wei,[§]
George G. Klee,[‡] Chris H. Bangma, Kevin M. Slawin,^{||} Leonard S. Marks, Stacy Loeb,
Dennis L. Broyles,[‡] Sanghyuk S. Shin,[‡] Amabelle B. Cruz,[‡] Daniel W. Chan,
Lori J. Sokoll, William L. Roberts,[¶] Ron H. N. van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

From the Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine (WJC), Chicago, Illinois, Departments of Urology (AWP, SL) and Pathology (DWC, LJS), The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Division of Urology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School (MGS), Boston, Massachusetts, Department of Urology, University of Michigan School of Medicine (JTW), Ann Arbor, Michigan, Department of Pathology, Mayo Clinic (GGK), Rochester, Minnesota, Departments of Urology (CHB) and Clinical Chemistry (RHNS), Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, Vanguard Urologic Institute and Texas Prostate Center (KMS), Houston, Texas, Department of Urology, University of California-Los Angeles (LSM), Los Angeles, California, Beckman Coulter, Inc. (DLB, SSS, ABC, IAM), Carlsbad, California, and ARUP Laboratories, Department of Pathology, University of Utah (WLR), Salt Lake City, Utah

<p>Мультицентровое проспективное европейское исследование phi</p>	<p>Мультицентровое проспективное исследование phi, США</p>
<p>4 центра Франции и Германии</p>	<p>8 центров США</p>
<p>902 мужчины без рака простаты в анамнезе - ПСА 2-10нг/мл (калибровка Hybritech) или 1.6- 8 нг/мл (калибровка ВОЗ) - отрицательное ПРИ</p>	<p>892 мужчины без рака простаты в анамнезе - ПСА 2-10нг/мл (калибровка Hybritech) или 1.6- 8 нг/мл (калибровка ВОЗ) - отрицательное ПРИ</p>
<p>Обнаружено 446 случаев РПЖ</p>	<p>Обнаружено 430 случаев РПЖ</p>

**Цель- оценка предсказательной ценности
положительной биопсии ПСА, %своб ПСА и phi**

phi улучшает выявление рака простаты при общ ПСА 1.6-8 нг/мл (калибровка ВОЗ)

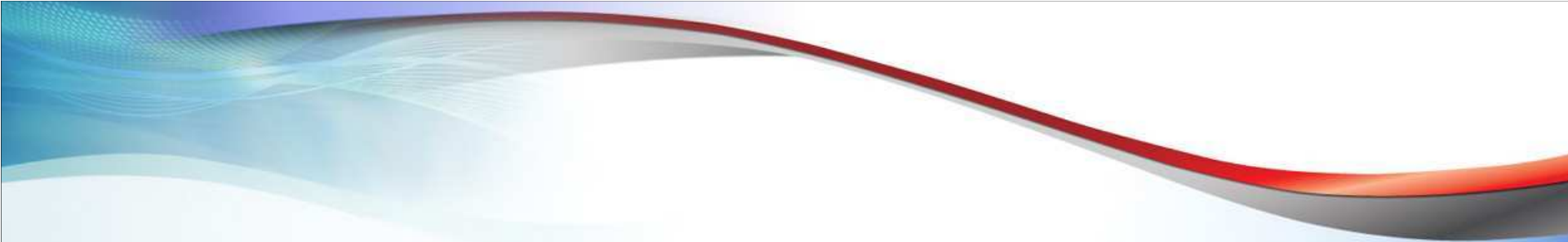


Ложноположительные (1 – Специфичность)

Stephan Eur. Urol. Suppl. 2011;10(2):65

EAU 26th Congress, Vienna March 2011

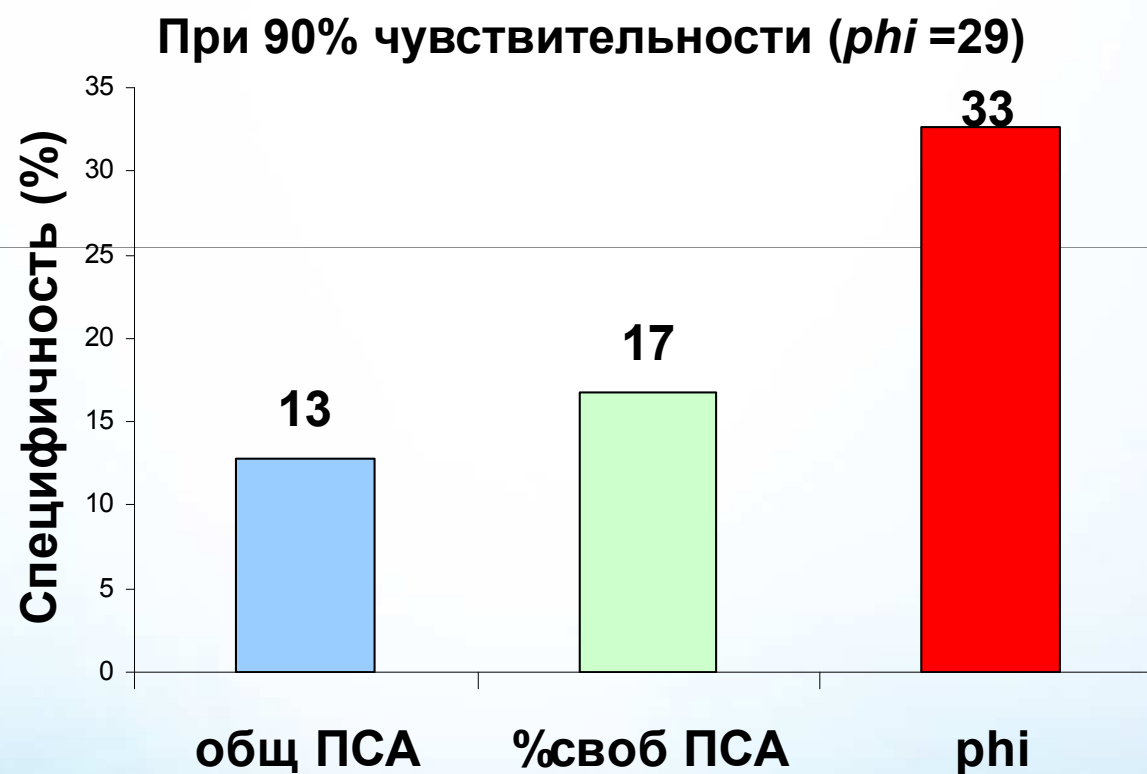
Catalona et al., The
journal of urology, 2011



**Клиническая значимость
[-2]проПСА :**

**2 - *phi* позволяет повысить
специфичность и сократить
количество отрицательных биопсий**

phi улучшает специфичность выявления рака простаты



Уменьшение ложноположительных случаев (необязательных биопсий) с использованием *phi* при 90% чувствительности (1)

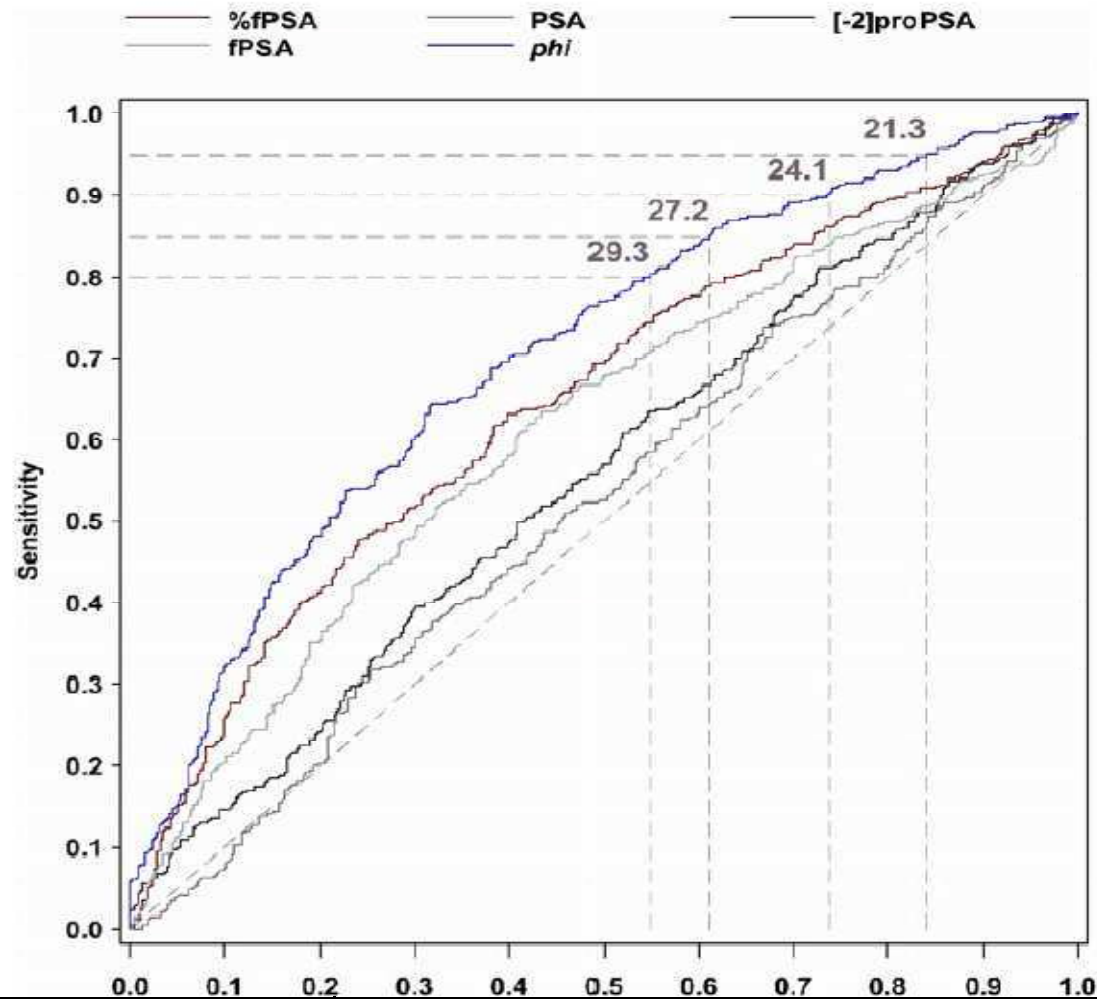
	С РПЖ		Без РПЖ	
Общ ПСА Положительный тест > cutoff	Истинно положительные	Ложно отрицательные	Истинно отрицательные	Ложно положительные
2.64 нг/мл	402	44	73	383
	Всего: 446		Всего: 456	

	С РПЖ		Без РПЖ	
% свПСА (Положительный тест < cutoff)	Истинно положительные	Ложно отрицательные	Истинно отрицательные	Ложно положительные
22,78	402	44	76	380
	Всего: 446		Всего: 456	

Уменьшение ложноположительных случаев (необязательных биопсий) с использованием *phi* при 90% чувствительности (2)

	С РПЖ		Без РПЖ	
<i>phi</i> Положительный тест > cutoff	Истинно положительные	Ложно отрицательные	Истинно отрицательные	Ложно положительные
29.26	402	44	149	307
	Всего: 446		Всего: 456	

	Общее число необязательных биопсий	Число биопсий, которых удалось избежать благодаря <i>phi</i>	% отрицательных биопсий, которых удалось избежать благодаря <i>phi</i>
Общий ПСА	383	76	20%
%Св ПСА	380	73	19%



Catalona et al., The journal of urology, 2011

	1 - Specificity			
	Диапазон РНІ			
	0-24,9	25,0 – 34,9	35,0 – 54,9	55,0 +
Риск: % вероятн. 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 (Отн. риск; 95%CI)	1,0	1,6	3,0	4,7

Российский опыт

- **Тест на -2проПСА имеет регистрационное свидетельство МЗ РФ**
- **Лаборатории**
 - «Научный центр ЭфиС», Москва
 - «Хеликс», Санкт-Петербург
- **Научная работа - ведущие организации:**
 - Клиника урологии МГМСУ, ГКБ №50 г.Москвы
 - ФГБУ НИИ Урологии, г.Москва
- **Цель:** оценить клиническую значимость [-2]проПСА и РН1 на популяции российских мужчин с уровнем общего ПСА 2,5-10нг/мл в рамках проспективного исследования

Специализированный сайт prostatehealthindex.org



phi EAU 2012
Prostate Health Index *Click to see where phi will be.* Paris
24-28 February 2012

Physician Patient Laboratory Select language: English

Prostate Health Index

Better guidance
for more confident
prostate biopsy **decisions.**

Physician: I'm not sure if a prostate biopsy is right for my patient.
Patient: Is an invasive biopsy my only choice?
Laboratory: What more can I offer a physician?

beckman.ru@beckman.com

Благодарю за внимание!