



**Инновации в оценке риска наличия
рака предстательной железы.
Индекс Здоровья Простаты РН1.**

**Кучукова А.А.,
ООО «Бекмен Культер»**

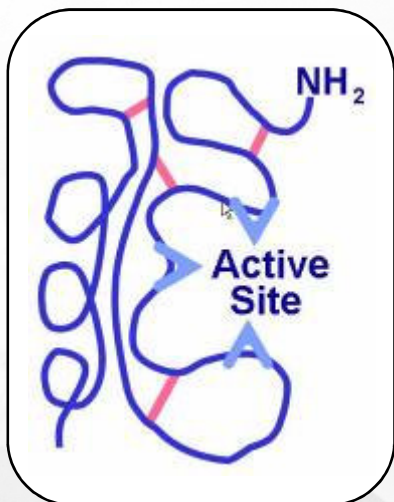
**Волгоград
22.10.2014**



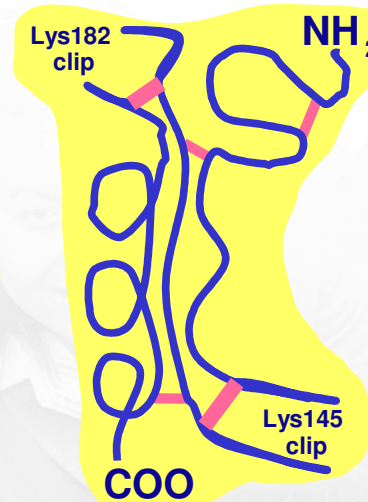
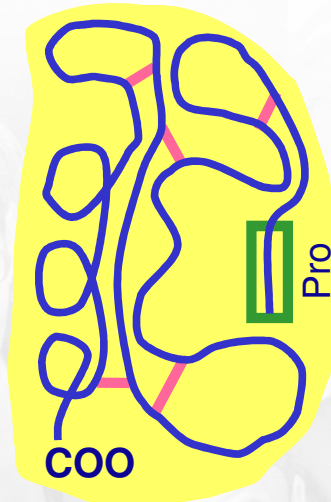
Молекулярные формы ПСА

свободный ПСА

ПСА



проПСА ДПСА



инПСА



N аминокислот 237
 Комплекс Да
 Заболевание *

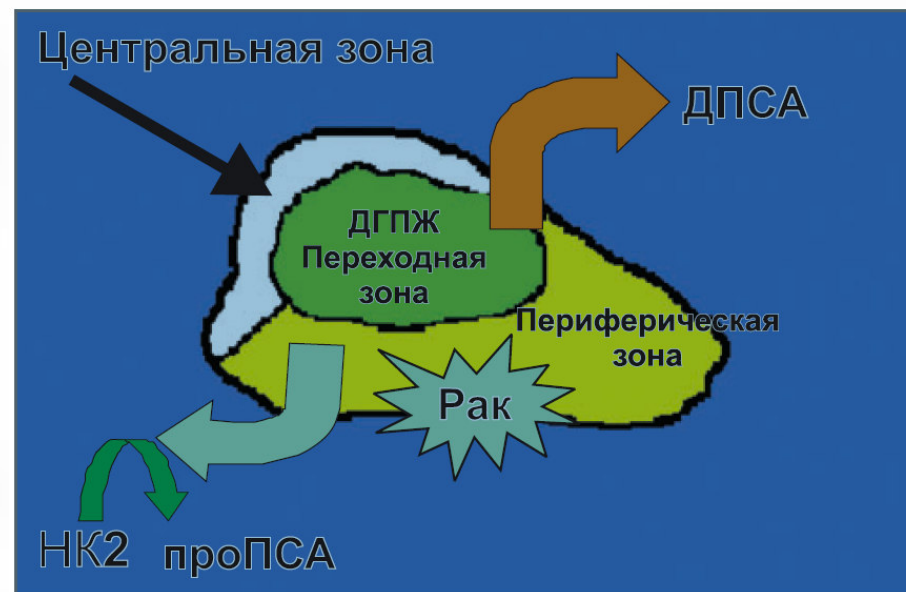
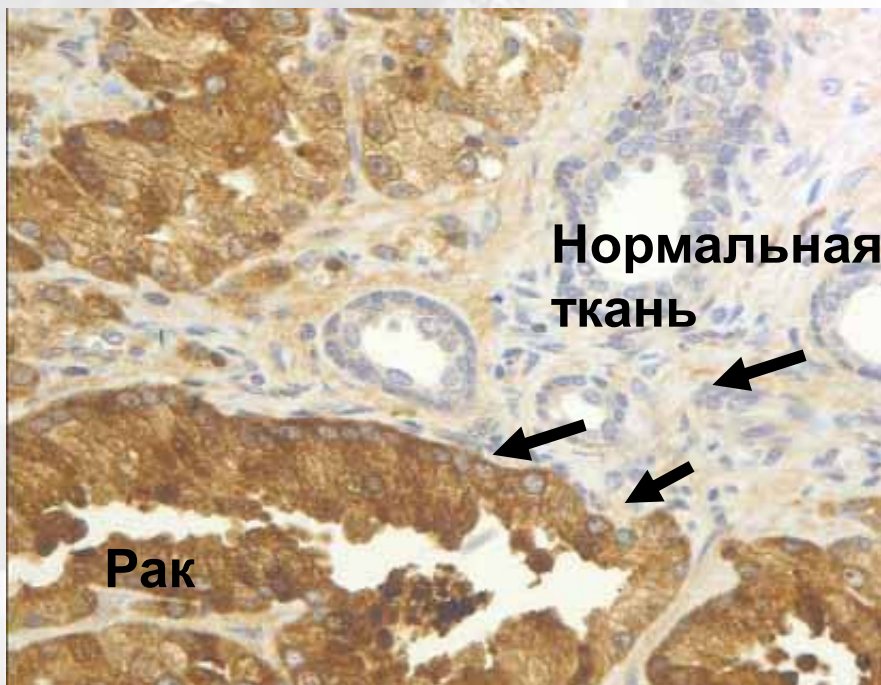
239-244
 Нет
 Рак

237
 Нет
 ДГПЖ

232-237?
 Нет
 ?

*активный ПСА отсутствует в сыворотке

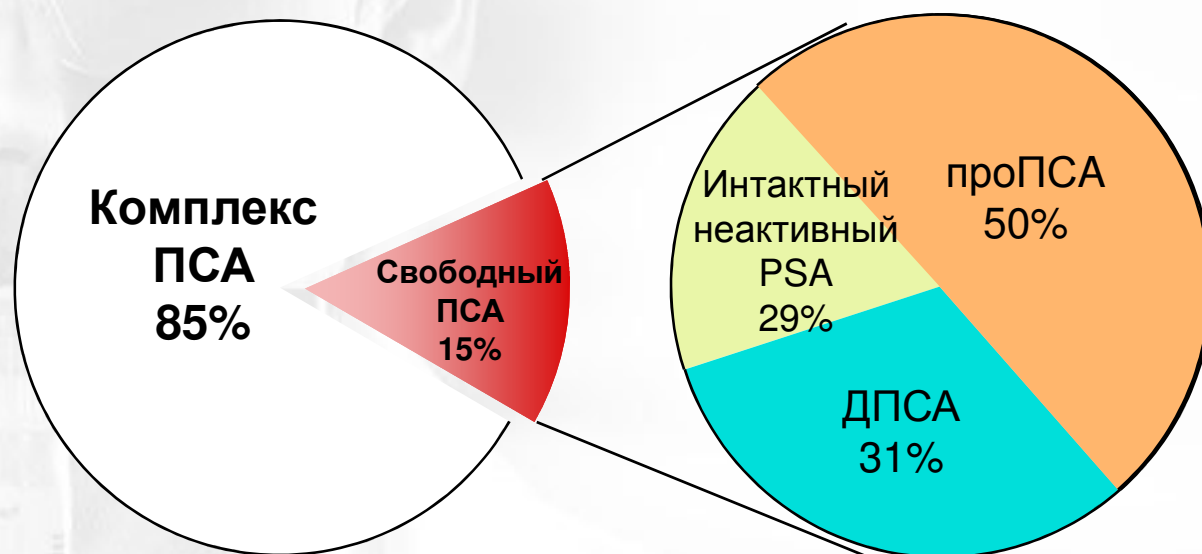
[-2]проПСА - более специфичный маркер рака простаты



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

Клиническая значимость изоформ ПСА

(Адаптировано из SD Mikolajczyk)



Пациенты с раком простаты: ↓ %свПСА ↑ %проПСА

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

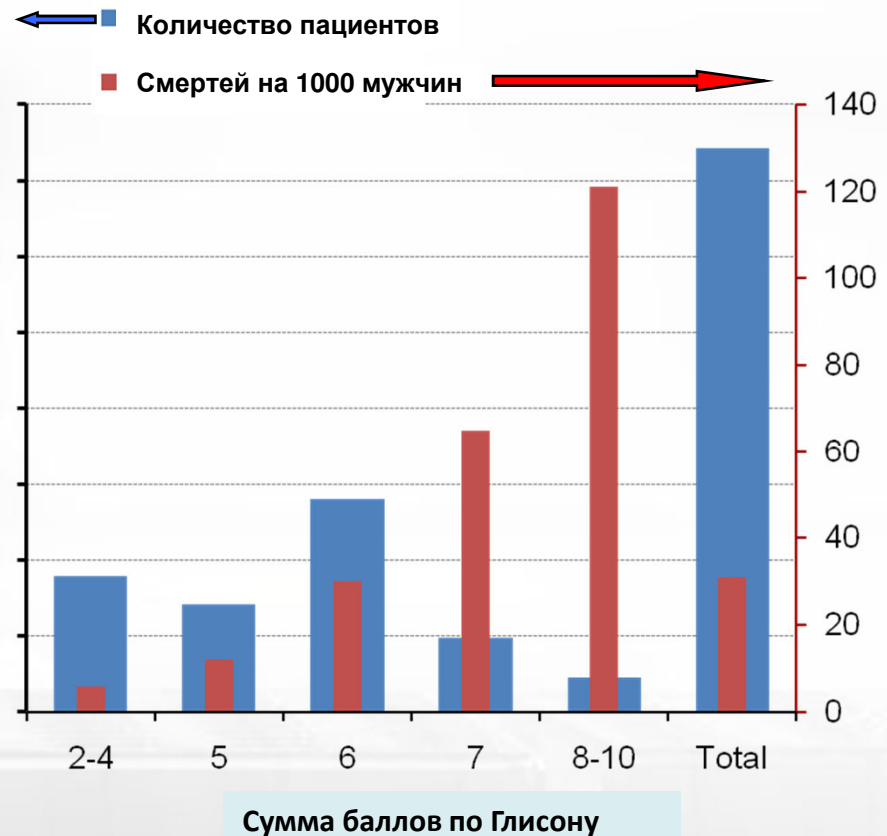
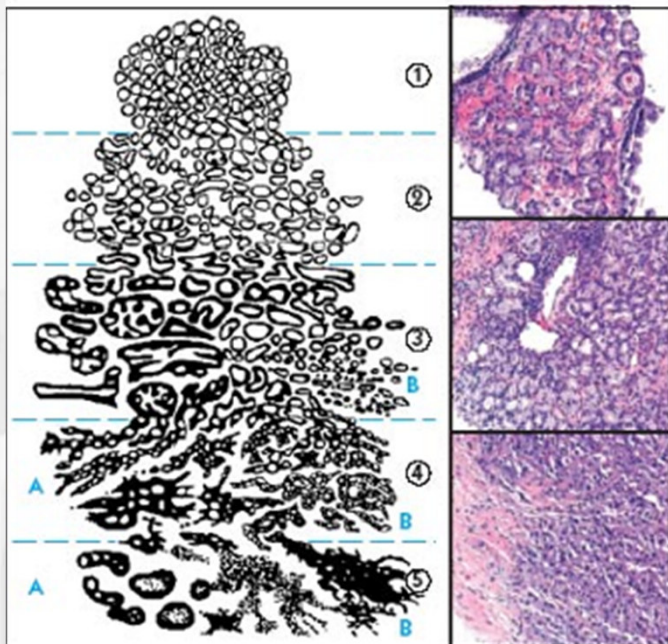
Вероятность выявления рака простаты при биопсии – результаты Pivotal

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

*: У пациентов с оПСА в диапазоне 2 – 10 нг/мл с неподозрительными результатами ПРИ

Оценка агрессивности РПЖ – сумма баллов по Глиссону

Рис. 1 Диаграмма системы оценки по Глиссону



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

Адаптировано из Pr Tombal ISOBM 2009

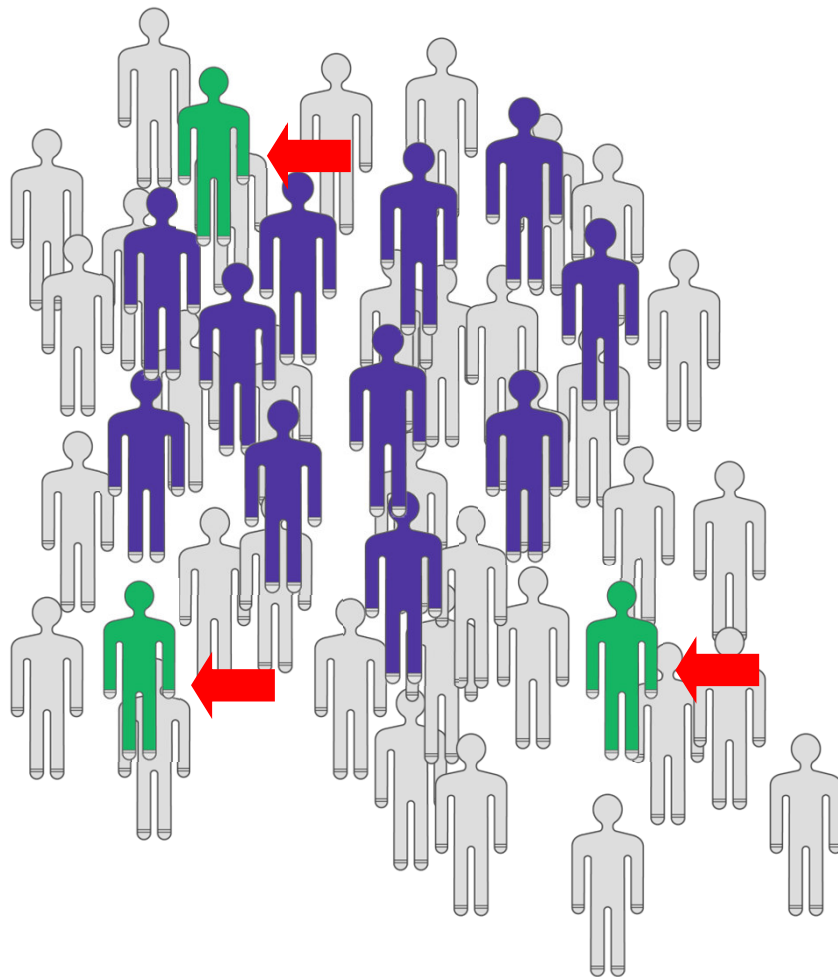
Клинически значимый и незначимый РПЖ: критерии

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

Парадигма при раннем выявлении РПЖ



Норма / дГПЖ

**Рак предстательной
железы**

**Потенциально
летальный РПЖ**



**Идеальный
скрининговый тест**

Специфичность РНІ выше, чем других маркеров

Европейское мультицентровое исследование

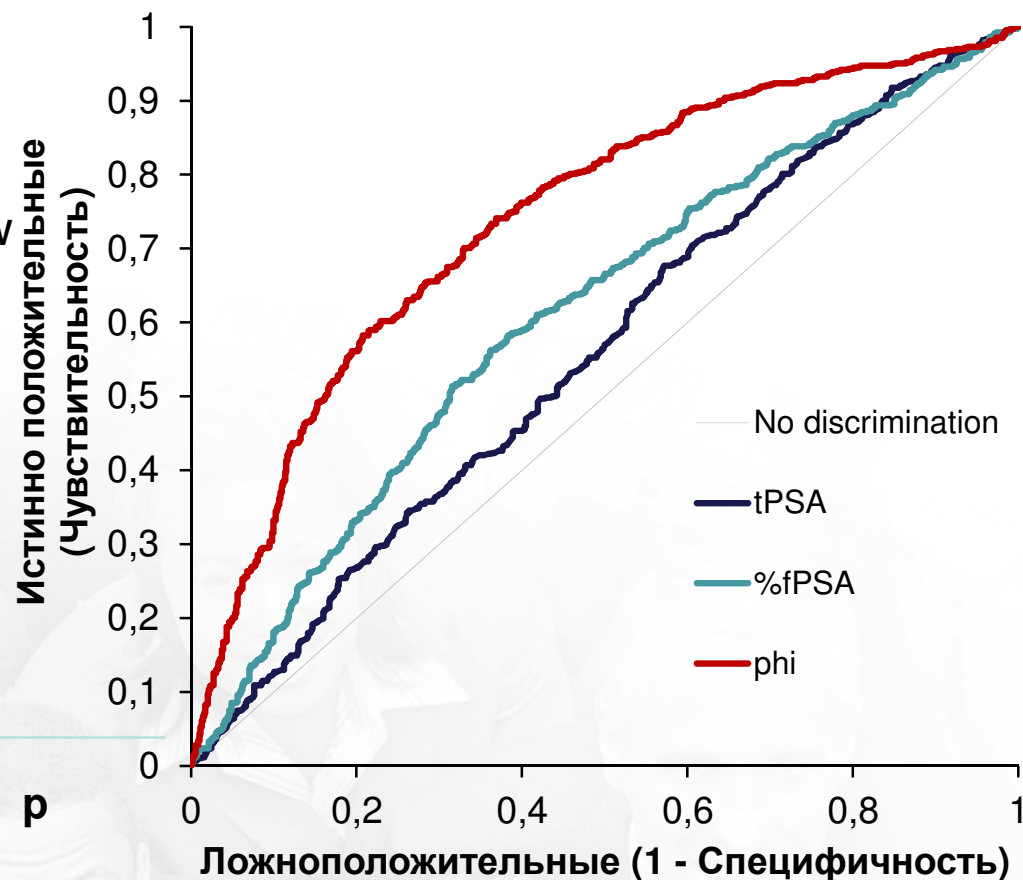
Берлин, Германия – Др. Stephan
 Мюнхен, Германия – Проф. Semjonow
 Париж, Франция – Проф. Houlgatte
 Ренн, Франция – Др. Vincendeau

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*
<i>phi</i>	0,74	0,71 - 0,77	<0.0001*



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

*: значение p vs оПСА

Российское исследование оценки клинической значимости РН

Ведущая организация: клиника урологии МГМСУ,
 консультативно-диагностический центр ГKB № 50,
 урологические отделения ГKB № 50 г. Москвы

Под руководством главного уролога Минздрава РФ Пушкаря Д.Ю.

128 мужчин старше 50 лет, общ ПСА 2-10нг/мл, неподозрительное ПРИ

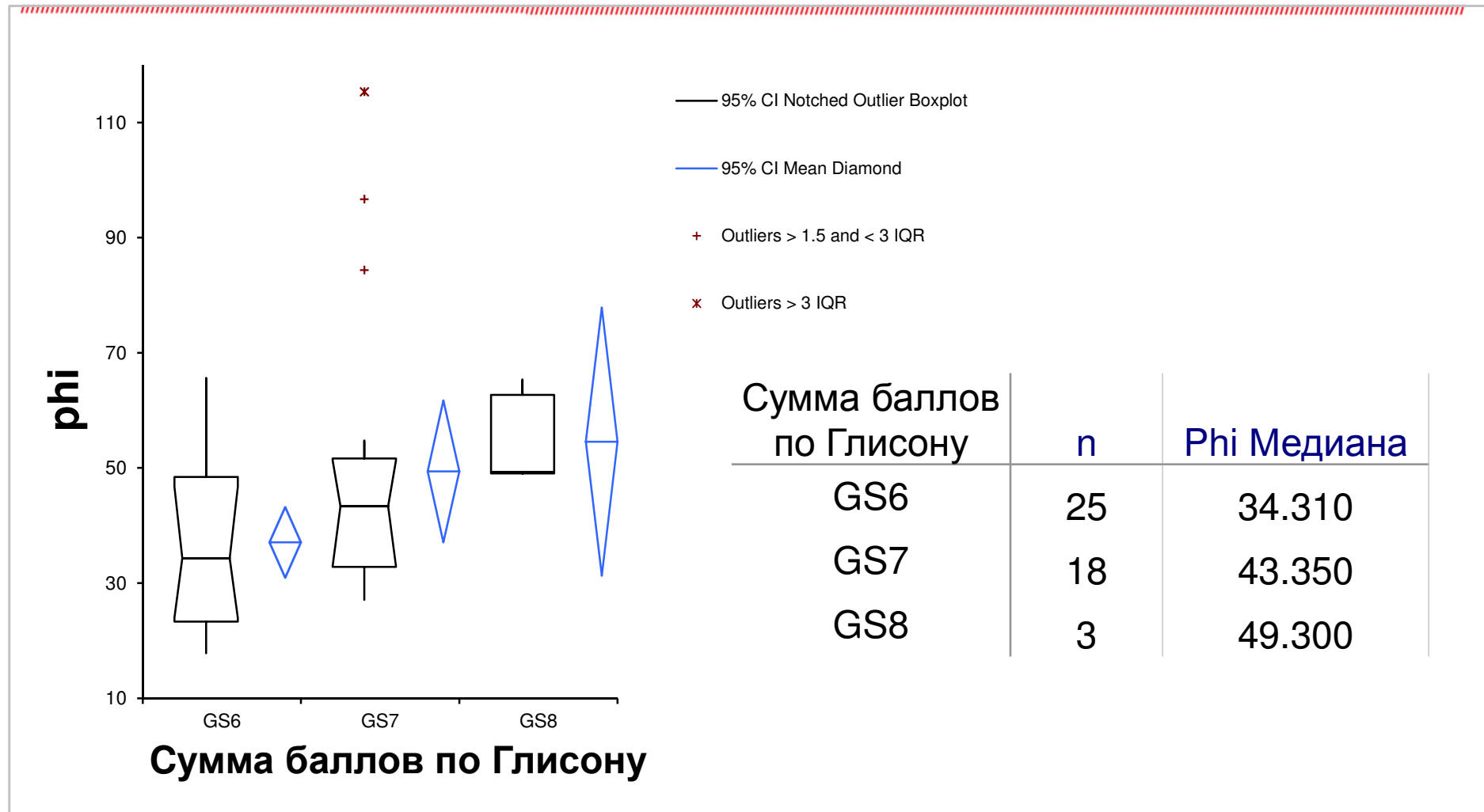
	n	Mean	95% CI	SE	SD
phi - нет РПЖ	80	30.973	28.083 to 33.863	1.4520	12.9867
phi - есть РПЖ	48	42.861	37.164 to 48.558	2.8319	19.6200

	n	Min	1st Quartile	Median	95% CI	3rd Quartile
phi - нет РПЖ	80	10.38	21.454	28.030	25.350 to 33.120	36.614
phi - есть РПЖ	48	17.82	28.891	40.655	31.980 to 47.890	50.113

Compare Groups - Mann-Whitney test

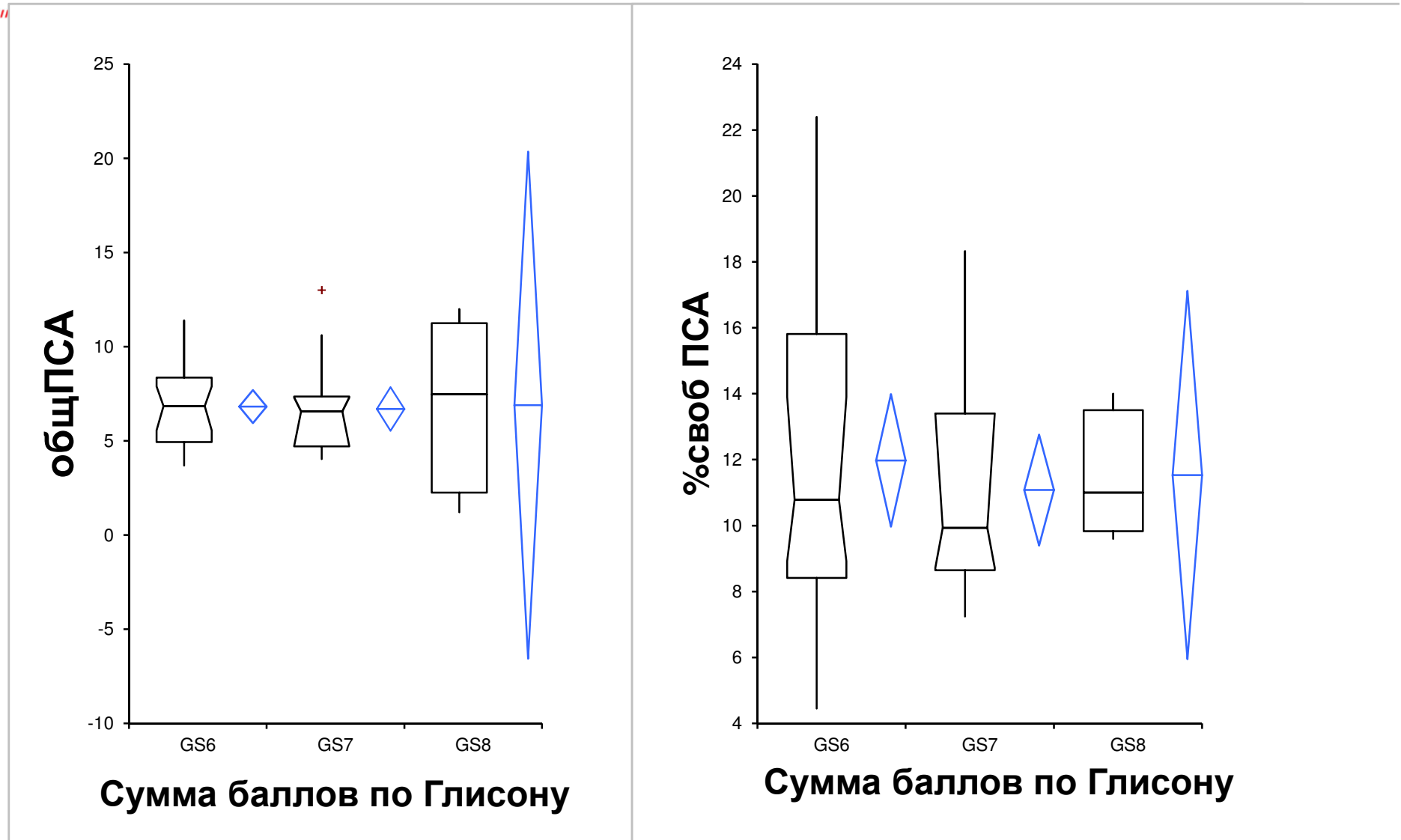
2-tailed p | (normal approximation, corrected
 0.0001 for ties)

Корреляция PHI со степенью злокачественности РПЖ



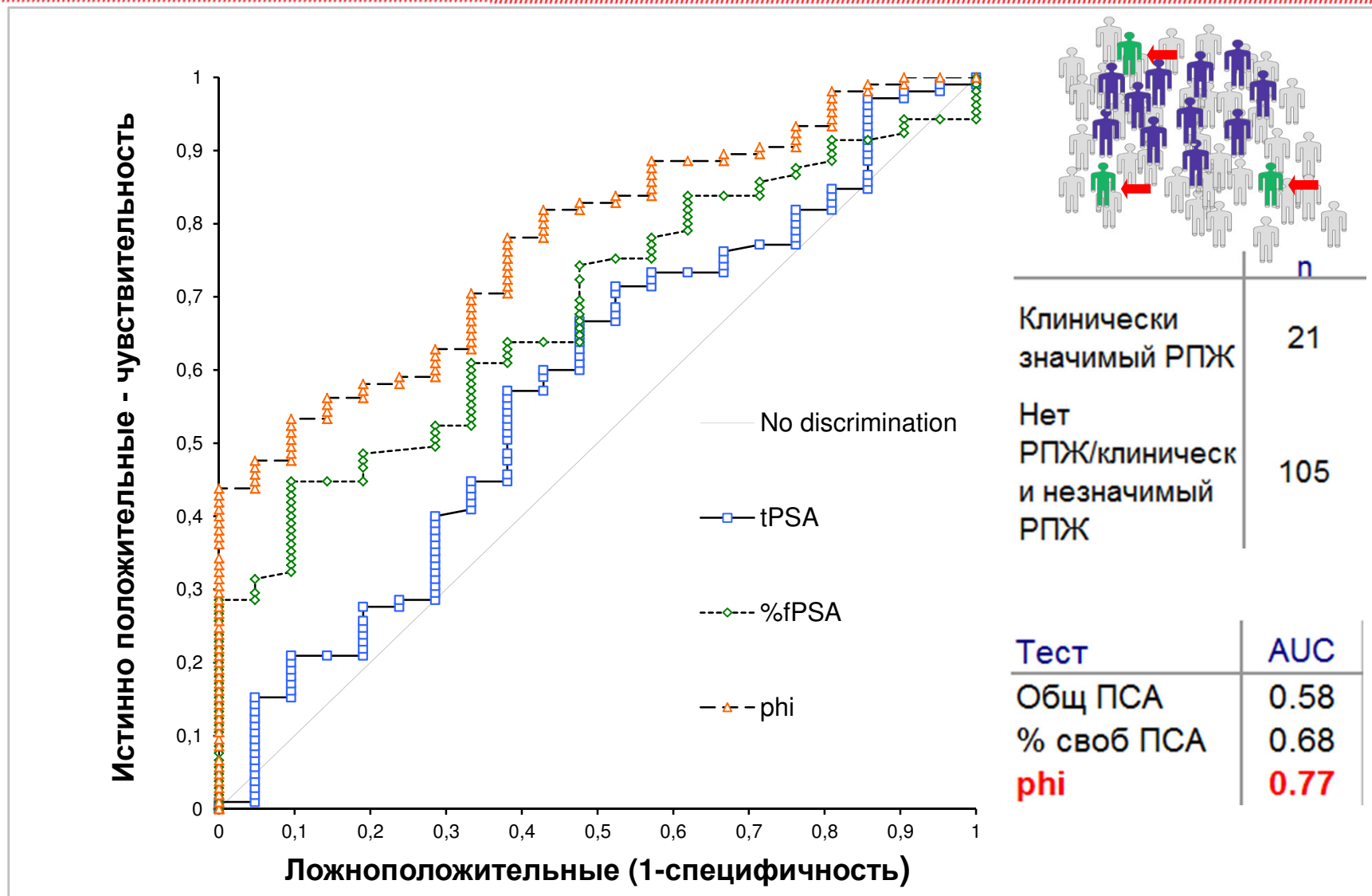
Российское исследование под руководством проф. Пушкаря Д.Ю., май 2014

Отсутствие корреляции общего ПСА и % свободного ПСА с агрессивностью РПЖ



Российское исследование под руководством проф. Пушкаря Д.Ю., май 2014

РН улучшает выявляемость клинически значимого РПЖ



Российское исследование под руководством проф. Пушкаря Д.Ю., май 2014

-2проПСА и РНІ: пациенты на «активном наблюдении»

UROLOGY 77 (3), 2011 **Basic And Translational Science**

ProPSA and Diagnostic Biopsy Tissue DNA Content Combination Improves Accuracy to Predict Need for Prostate Cancer Treatment Among Men Enrolled in an Active Surveillance Program

Sumit Isharwal, Danil V. Makarov, Lori J. Sokoll, Patricia Landis, Cameron Marlow, Jonathan I. Epstein, Alan W. Partin, H. Ballentine Carter, and Robert W. Veltri

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

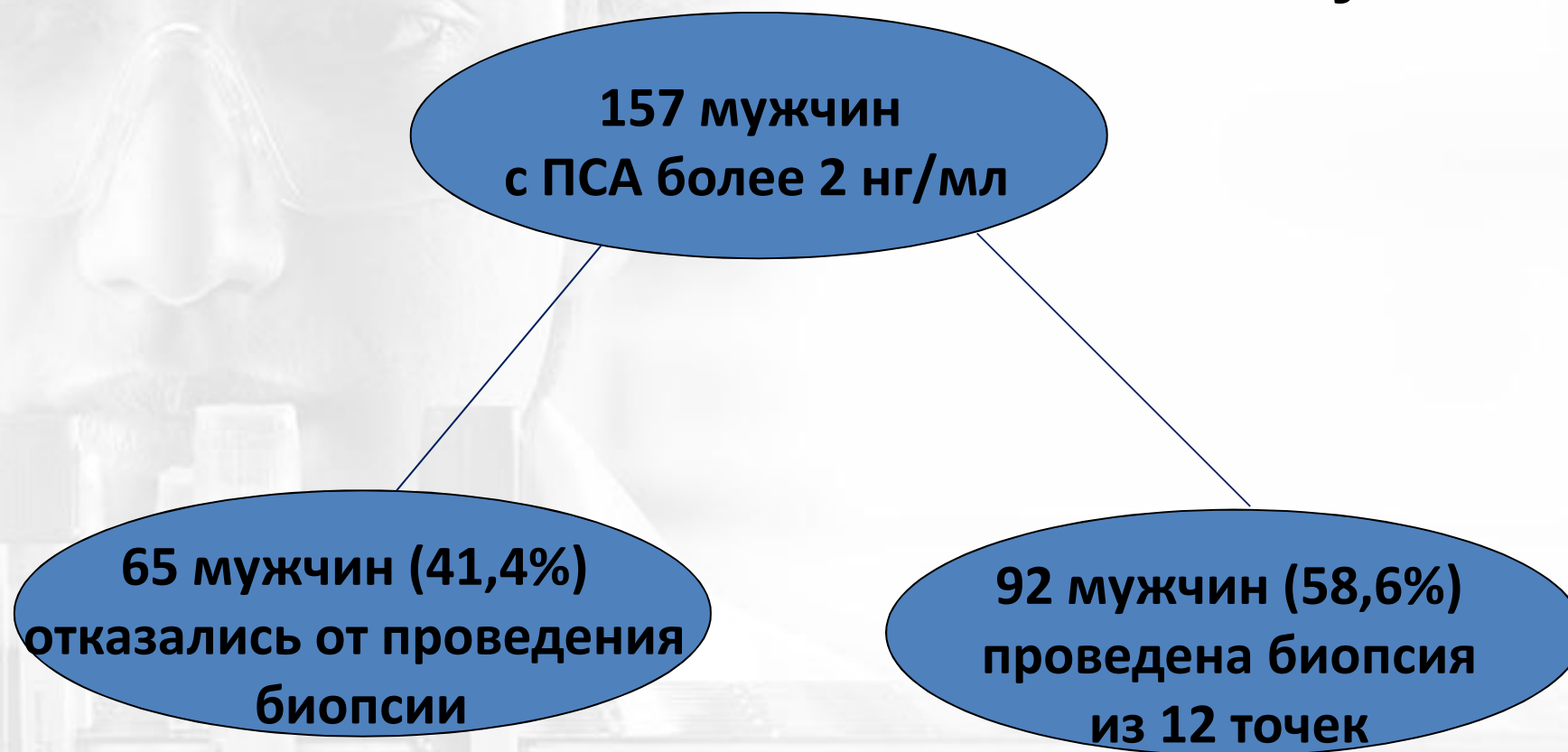
ORIGINAL PAPER

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

Hiromi Hirama · Mikio Sugimoto · Kazuto Ito ·
Taizo Shiraishi · Yoshiyuki Kakehi

Предварительные результаты скрининга в Забайкальском крае

За 2012-2013 г.г. обследовано 705 мужчин



А.А. Кошмелев, П.П. Терешков
ГБОУ ВПО Читинская Государственная Медицинская Академия

Результаты биопсии

	n	%	ПСА (нг/мл)	% св. ПСА	2пПСА (пг/мл)	Phi
Отрицательная биопсия	51	55,4	3,8	22,7	15,6	33,5
Позитивная биопсия	41	44,6	4,6	20,3	19,2	51,2



Сумма баллов по Глиссону	n	%	ПСА (нг/мл)	% св. ПСА	2пПСА (пг/мл)	Phi
менее 4	2	4,9	4,1	22,9	17,1	40,7
5-7	32	78,0	4,5	21,2	19,5	49,5
8 и более	7	17,1	4,9	18,3	23,4	62,2

А.А. Кошмелев, П.П. Терешков

ГБОУ ВПО Читинская Государственная Медицинская Академия

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



[-2]проПСА увеличение уровня от начального на 10% и более

% св. ПСА снижение уровня от начального на 5% и более

Phi более 40

Пациенты с отрицательной биопсией
n=51
с ПСА более 2 нг/мл

Пациенты соответствующие критериям
n=9 (17,6%)

Отрицательная
биопсия
n=3

Позитивная
биопсия
n=6

Глисон	<7
% св. ПСА	21,9
-2пПСА (пг/мл)	19,2
Phi	42,3

А.А. Кошмелев, П.П. Терешков

ГБОУ ВПО Читинская Государственная Медицинская Академия





Урология

Под редакцией
Ю.Г. Аляева,
П.В. Глыбочко,
Д.Ю. Пушкаря

КОАЛЛИЦИОННАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

проведённого исследования. Экономическая эффективность данной методики требует дополнительной оценки.

Индекс здоровья простаты

Определение индекса РНІ успешно используют в клинической практике для оптимизации клинической чувствительности и специфичности при определении вероятности наличия РПЖ в диапазоне общего ПСА (оПСА) от 2 до 10 нг/мл и отрицательном («нормальном») результате ПРИ.

Индекс РНІ — расчётный показатель, формула которого объединяет значения трёх сывороточных тестов: оПСА, свПСА и -2проПСА. -2проПСА является изоформой свободного ПСА и концентрируется в ткани периферической зоны предстательной железы.

В ходе мультицентрового проспективного исследования было показано, что использование РНІ позволяет избежать до 20% так называемых «необязательных» биопсий. Показана корреляция величины РНІ со степенью злокачественности (агрессивности) РПЖ по шкале Глисона.

Включение в формулу индекса РНІ значений трёх маркеров обуславливает необходимость точного следования требованиям преаналитического этапа исследования для каждого из них. Образцы крови пациентов необходимо центрифугировать, сыворотку отделить от сгустка и исследовать или заморозить не позднее, чем через 3 ч после отбора крови у пациента. В противном случае в сыворотке крови происходит возрастание концентрации -2проПСА и понижение концентрации свПСА, что приведёт к получению ложно завышенного значения индекса РНІ.

В ходе многоцентрового проспективно-ретроспективного исследования были определены клиническая чувствительность и специфичность РНІ с разными пороговыми значениями (табл. 8.4).

Таблица 8.4. Клиническая чувствительность и специфичность выявления рака предстательной железы для различных пороговых значений индекса здоровья простаты (РНІ) у мужчин с отрицательными результатами пальцевого ректального обследования¹

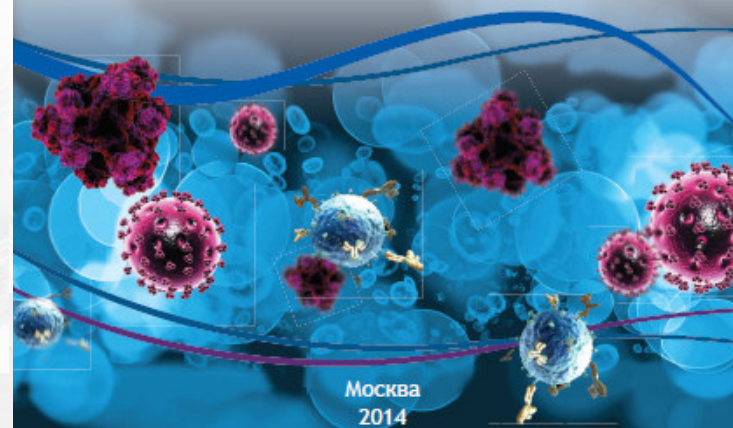
Клиническая чувствительность, %	Калибровка Hybritech		Калибровка B03	
	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность, %	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность, %
99	17,78	8,7	19,96	8,4
98	18,44	10,5	20,57	9,8
95	21,13	18,2	23,45	16,1
90	23,82	30,4	26,93	28,3

¹ При определении оПСА и свПСА использовали калибраторы Hybritech и B03.

Д.Ю. Пушкарь,
А.В. Говоров,
Б.Я. Алексеев,
С.А. Евгина,
А.В. Ружанская

Клиническое использование Индекса Здоровья Простаты (РНІ) при диагностике рака предстательной железы

Методические рекомендации



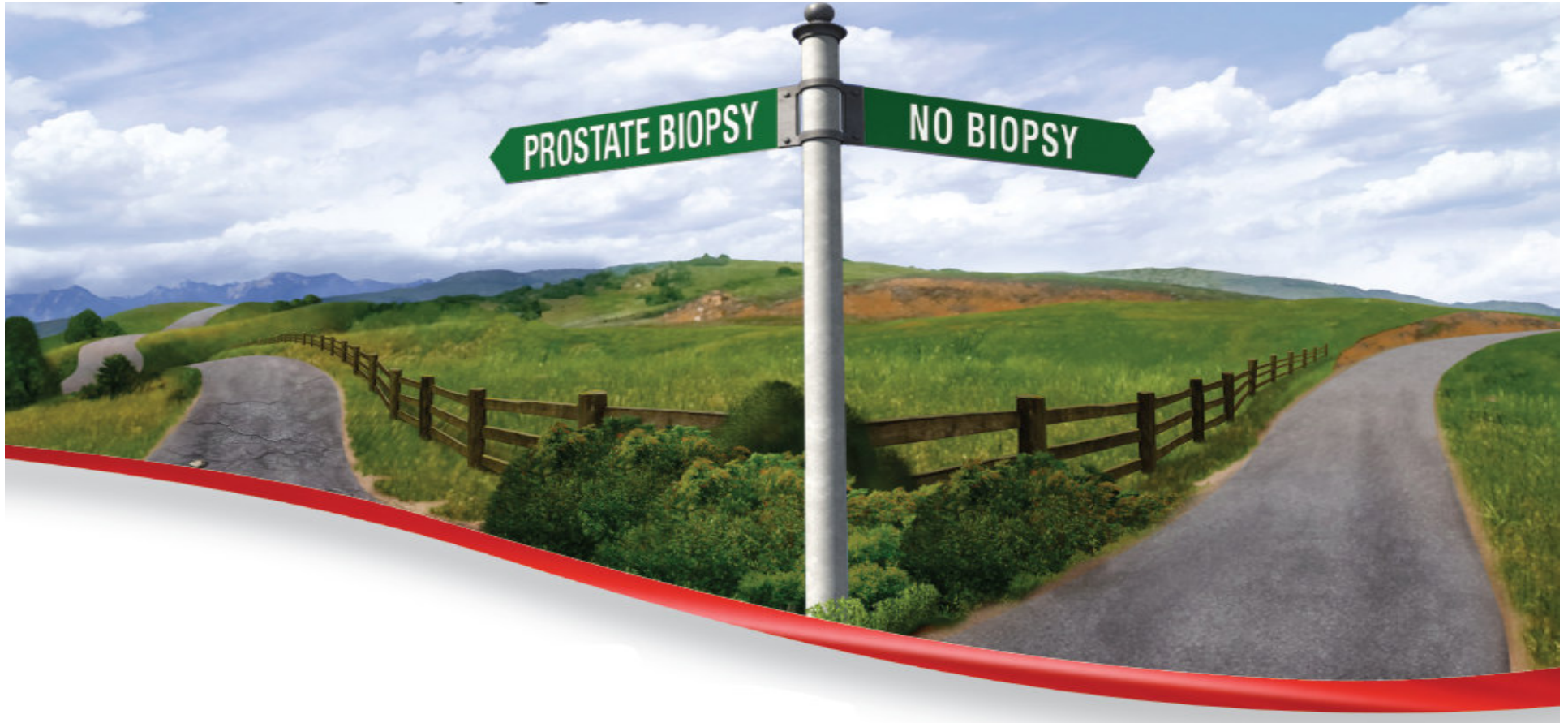
Москва
2014

27 июня 2014г - представление на заседании
профильной комиссии урологов

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
- Возможность использования *PHI* с калькулятором риска ERSPC

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



akuchukova@beckman.com

Пороговое значение - баланс чувствительности и специфичности

Клиническая чувствительность (%)	Калибровка Hybritech	
	Пороговое значение для показателя РНІ	Клиническая специфичность (%)
99	17,78	8,7
98	18,44	10,5
95	21,13	18,2
90	23,82	30,4
88	25,00	33,6
85	26,34	38,8
80	27,58	45,1
75	29,25	49,3
70	30,44	54,2
65	31,69	58,0
60	33,98	66,1
55	36,22	72,7
50	37,63	75,2
45	39,34	80,1
40	42,14	84,6
35	45,11	88,1
30	47,64	90,2
25	50,01	92,0
20	55,08	94,4
15	59,20	95,5
10	68,00	96,9
5	87,23	99,3