

ИННОВАЦИИ В ОЦЕНКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ PHI

Ружанская А.В.

**Руководитель подразделения иммунохимии
ООО «Бекмен Культер», к.б.н.**

Воронеж, 15.02.2018

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

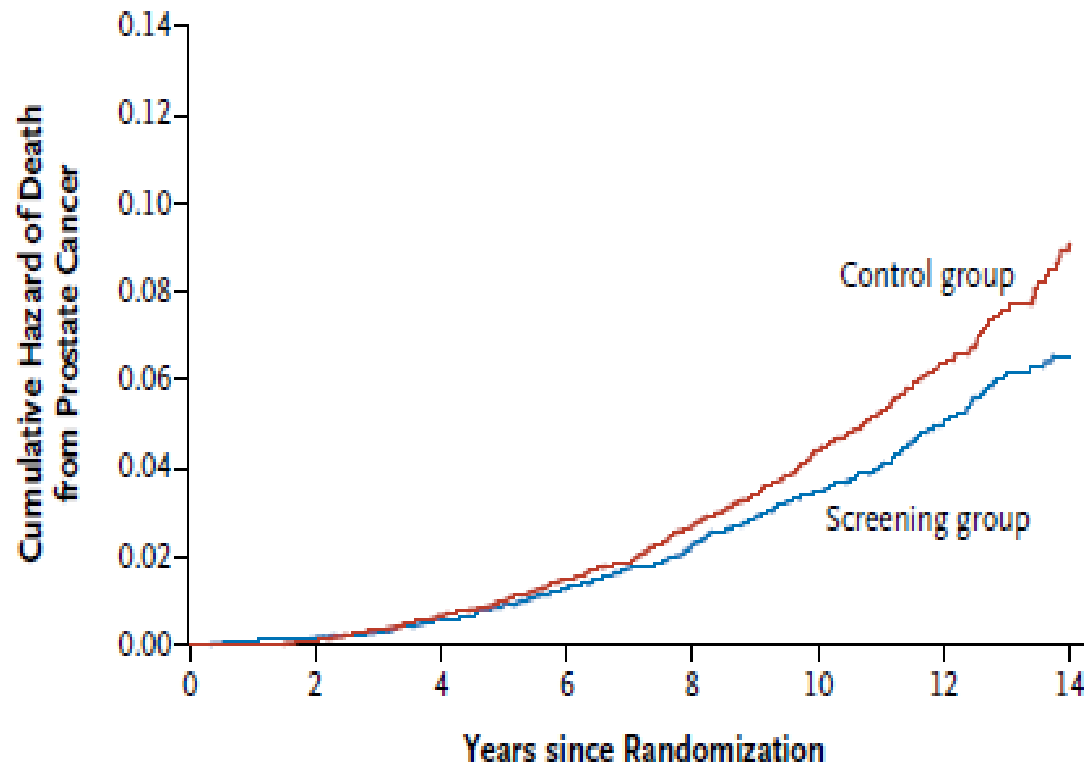
Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up

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



СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА СМЕРТИ ОТ РАКА ПРОСТАТЫ



21% для всей скрининговой группы

29% - для мужчин, действительно прошедших скрининг

38% - в течение 10-ого и 11-ого года наблюдения

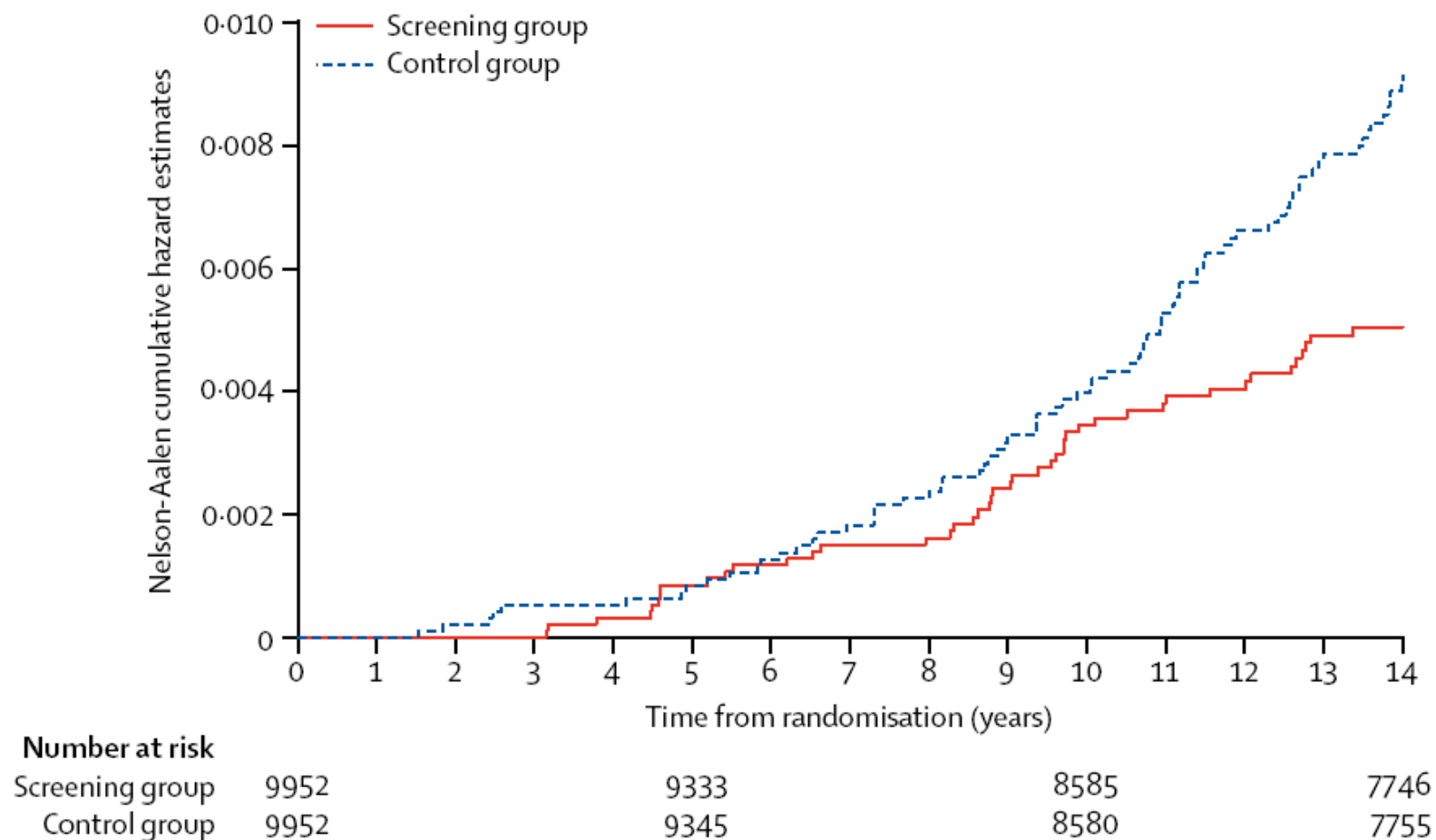
Figure 2. Cumulative Hazard of Death from Prostate Cancer among Men 55 to 69 Years of Age.

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



медиана наблюдений 14 лет

НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СКРИНИНГА (1)

Низкая специфичность ПСА как онкомаркера

Много ложноположительных результатов

Высокий процент необязательных биопсий

ПСА	N 19970	Биопсия		Рак		Процент необоснован- ных 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%

1-ый этап ERSPC

Postma R, Schröder FH. Eur J Cancer 2005;41:825-33

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):

Критерии «клинически незначимого» РПЖ:

- Сумма Глисона ≤ 6
- Менее 30% «позитивной» ткани при биопсии
- Менее 50% опухоли в одном столбике

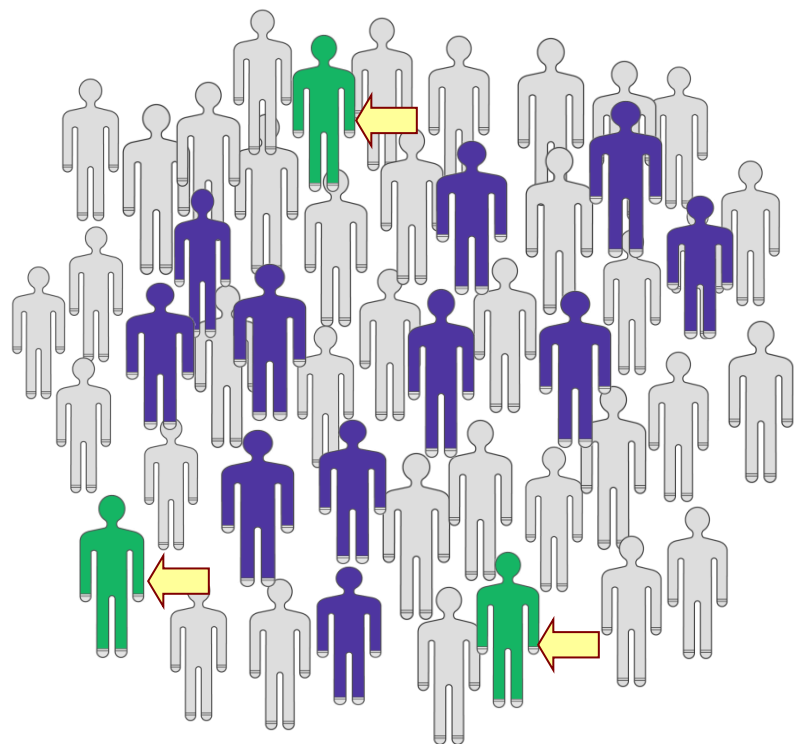
NNI – количество мужчин, которых надо пригласить к участию в скрининге (*number needed to invite*)

NND – количество выявляемых случаев рака (*number needed to detect*)

Пути повышения эффективности скрининга рака простаты

Уменьшить гипердиагностику и излишнее лечение

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



Норма /
ДГПЖ

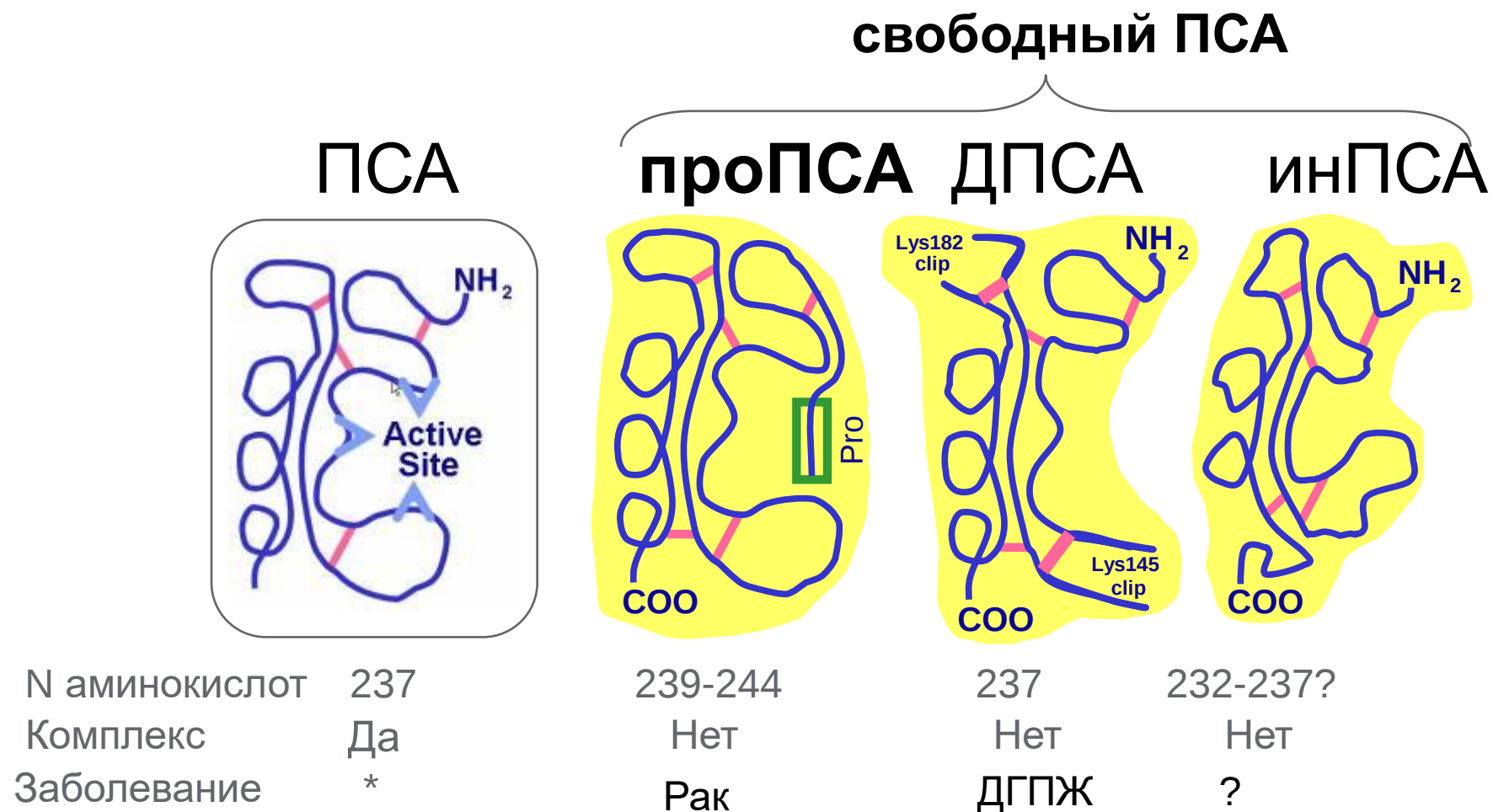
Рак простаты

Потенциально
летальный рак
простаты



**Идеальный
скрининговый тест**

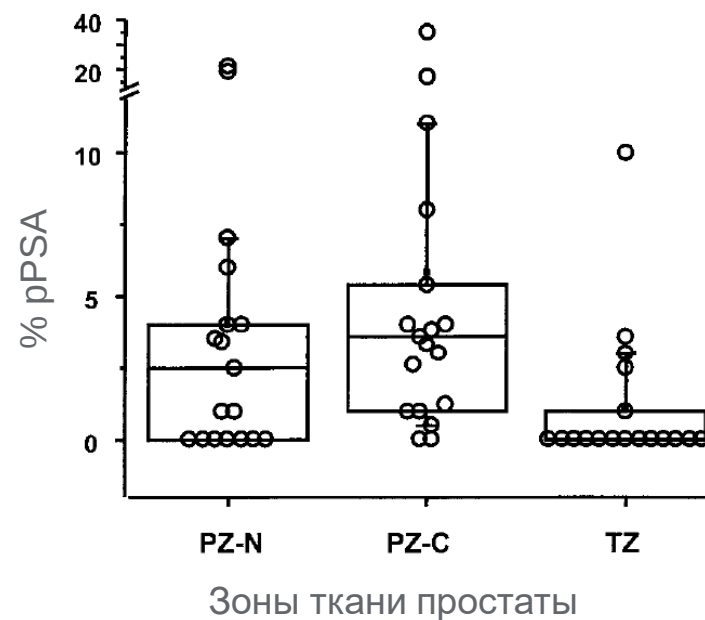
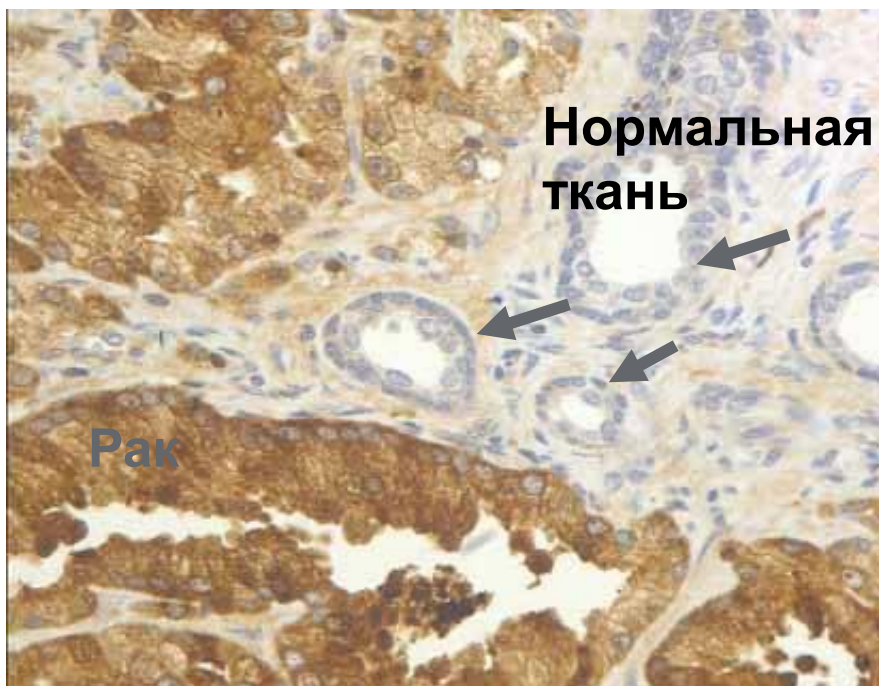
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ПСА



*активный ПСА отсутствует в сыворотке

ИЗОФОРМА -2[ПРО]ПСА

[-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

ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ - ЭТО:

Мощная комбинация 3-х показателей сыворотки крови:

- **Общего ПСА:** специфичного для повреждения ткани простаты любой этиологии
- **Св ПСА:** специфичного для выявления рака простаты и
- **-2проПСА:** специфичного для агрессивных форм РПЖ

➤ Индекс Здоровья Простаты PHI

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

*Формула рассчитывается автоматически
иммунохимическими анализаторами Access/Dxl Beckman Coulter

Простой тест
из сыворотки
крови



КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РНІ:

Индекс здоровья простаты РНІ:

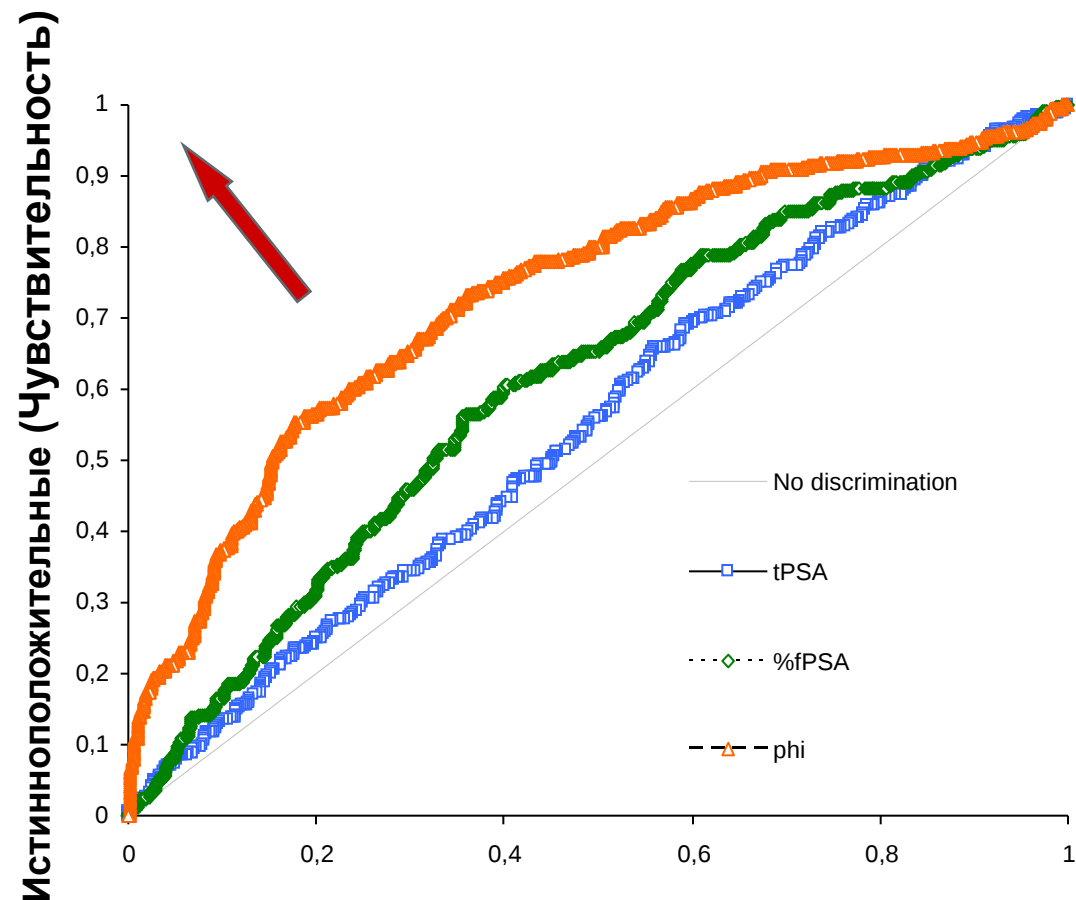
- улучшает выявляемость рака предстательной железы
- позволяет повысить специфичность и сократить количество необязательных биопсий

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

Тест	AUC Площадь под кривой	p *
Общ ПСА (нг/мл)	0.55	-
%своб ПСА	0.58	0,3063*
<i>phi</i>	0.72	<0.0001*

* %свобПСА vs общПСА

** %свобПСА vs phi



Диапазон 1.6 – 8.0 нг/мл при калибровке ВОЗ
соответствует 2 – 10 нг/мл при калибровке Hybritech

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

EAU 26th Congress, Vienna March 2011

The Prostate Health Index

Its Utility in Prostate Cancer Detection

Abbey Lepor^a, William J. Catalona, MD, Stacy Loeb, MD^b, MSc^{a,c,*}

«Numerous large, prospective studies from geographically diverse regions have consistently demonstrated that *phi* is more specific for prostate cancer detection than existing standard reference tests of total and free PSA»



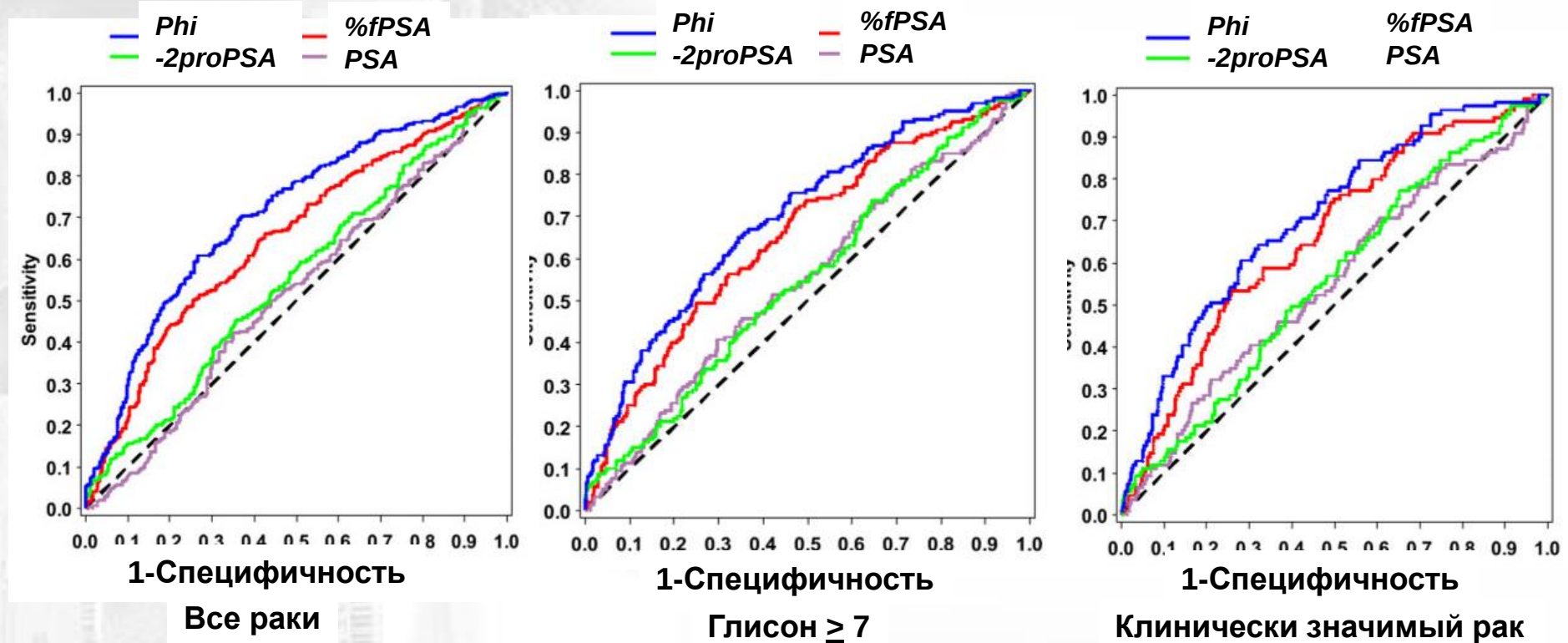
«Несколько больших проспективных исследований из различных географических регионов продемонстрировали что *PHI* более специфичен в отношении выявления рака простаты по сравнению с традиционными тестами оПСА и % св ПСА»

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Индекс здоровья простаты PHI:

- способствует выявлению агрессивных форм РПЖ

МАРКЕРЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РПЖ И РПЖ ВЫСОКОГО РИСКА



HHS Public Access

Author manuscript

J Urol. Author manuscript; available in PMC 2015 April 20.

Published in final edited form as:

J Urol. 2015 April; 193(4): 1163–1169. doi:10.1016/j.juro.2014.10.121.

The Prostate Health Index Selectively Identifies Clinically Significant Prostate Cancer

Stacy Loeb^{*,†}, Martin G. Sanda[‡], Dennis L. Broyles[§], Sanghyuk S. Shin[§], Chris H. Bangma^{||},

ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



253 мужчины ≥ 45 лет, «нормальное» ПРИ, общий ПСА 2,5-10 нг/мл

Всем - выполнена трансректальная биопсия простаты из 12 точек

Доброкачественная ткань простаты
Выявлен РПЖ

n=151 (59,7%)

n=102 (40,3%)

Сумма Глисона	n=102
6	62
7	34
8	4
Не установлена	1

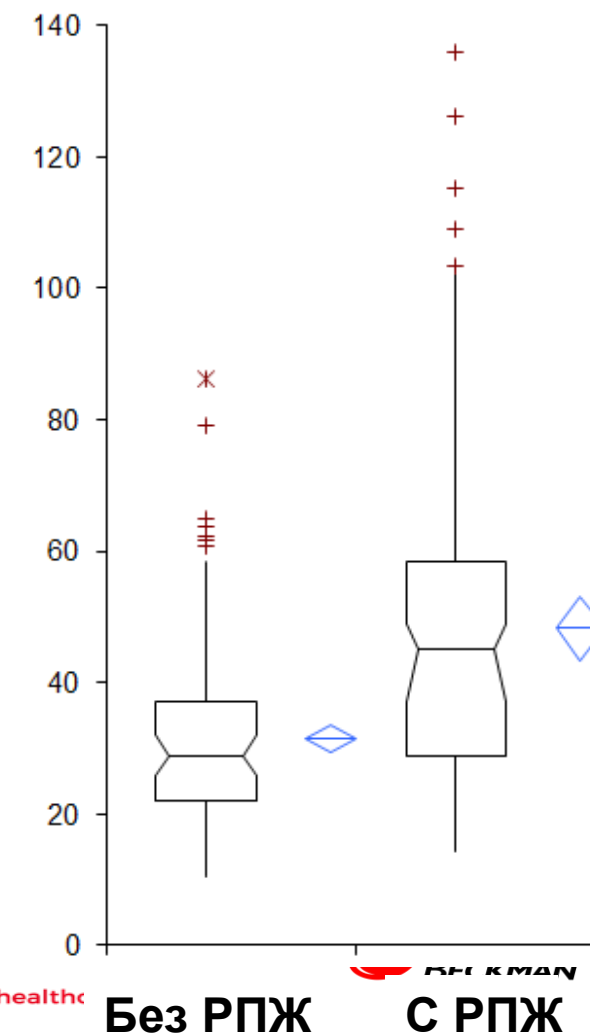
ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ PHI: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Достоверное отличие медиан PHI у пациентов с РПЖ и без РПЖ

	n	PHI медиана	95% доверительный интервал
Без РПЖ	151	28,7	25,98 – 32,2
С РПЖ	102	45,03	37 - 49

PHI



ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



253 мужчины ≥ 45 лет, «нормальное» ПРИ, общий ПСА 2,5-10 нг/мл

Всем - выполнена трансректальная биопсия простаты из 12 точек

Доброкачественная ткань простаты n=151 (59,7%)

Выявлен РПЖ n=102 (40,3%)

Критерии «клинически незначимого» РПЖ:

- Сумма Глисона ≤ 6
- Менее 30% «позитивной» ткани при биопсии
- Менее 50% опухоли в одном столбике

Без РПЖ / клинически незначимый РПЖ n=194 (76,7%)

Клинически значимый РПЖ n=59 (23,3%)

ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РНІ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



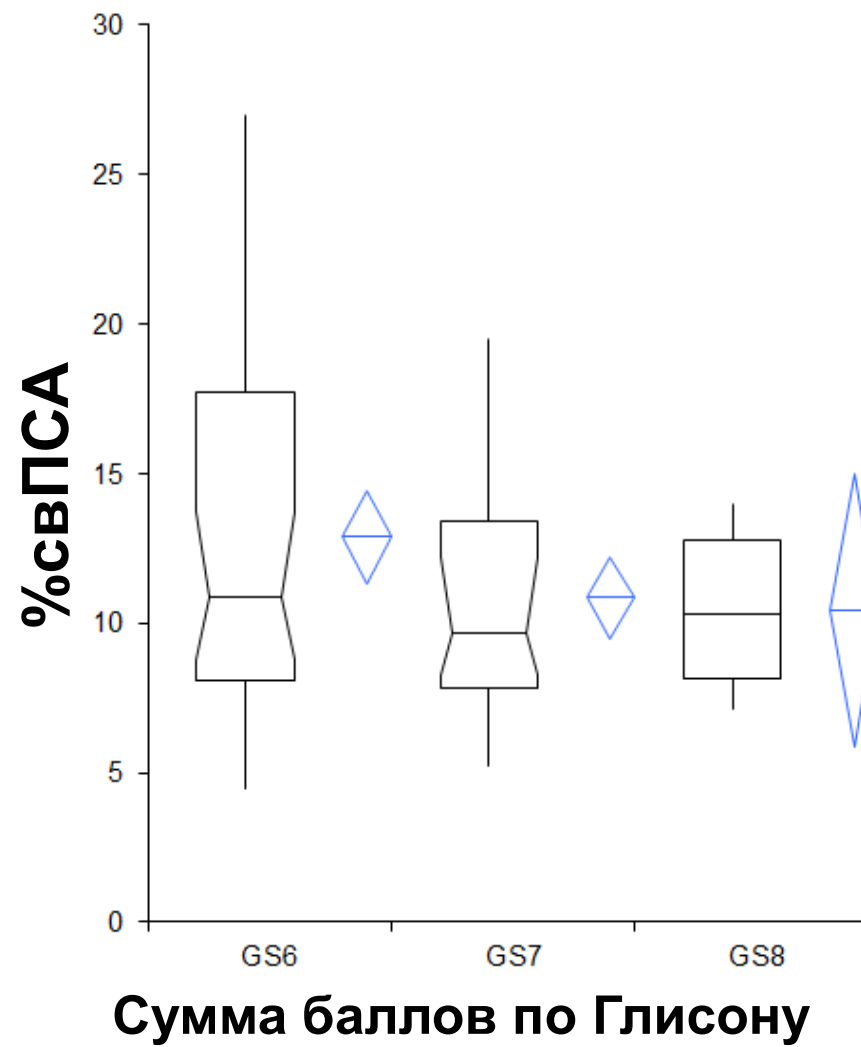
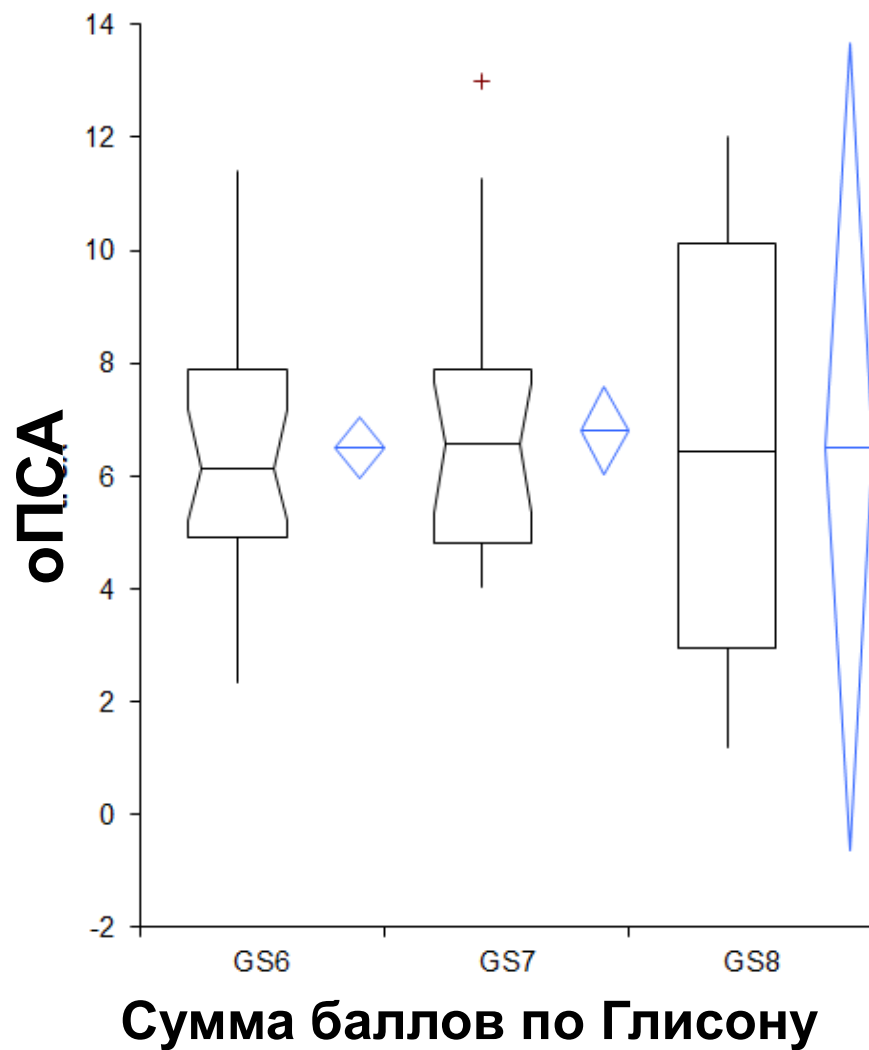
- Корреляция РНІ со степенью злокачественности РПЖ

Сумма Глисона	n	РНІ медиана	95% доверительный интервал
6	62	39.48	29.06
7	34	49.27	35.88
8	4	57.35	-

- Корреляция РНІ с клинически значимым РПЖ

	n	РНІ Медиана	95% доверительный интервал
Без РПЖ + клин. незначимый РПЖ	194	29.2	27.02 – 32.3
Клин. значимый РПЖ	59	50.6	45.1 – 58.1

ОТСУТСТВИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ОПСА И %СВПСА С КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ РПЖ



КАК ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ РНІ?

1 ОТНЕСТИ ПАЦИЕНТА К СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ГРУППЕ РИСКА

ВЕРОЯТНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ ПРИ БИОПСИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ PIVOTAL **

<i>РНИ *</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*

*** Согласно инструкции к реагенту Access proPSA*

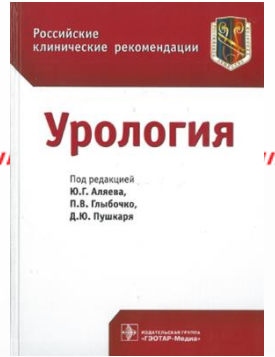
АЛГОРИТМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PHI ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ПОВТОРНОЙ БИОПСИИ

*Совместно с кафедрой
урологии МГМСУ
под руководством
Главного уролога МЗ РФ
д.м.н., профессора Пушкаря*



КТО РЕКОМЕНДУЕТ RNI?

- Российские клинические рекомендации по специальности «Урология» под ред. Аляева Ю.Г., 2015
- Методические рекомендации №19 Департамента здравоохранения г. Москвы по ранней диагностике РПЖ
- Европейская Ассоциация Урологов (EAU)
- Мельбурнский консенсус мировых экспертов по раннему выявлению рака предстательной железы
- Американская общенациональная онкологическая сеть (NCCN)
- Методические рекомендации по использованию RNI под ред. Главного уролога МЗ РФ Пушкаря Д.Ю.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЧТО ДАЕТ ОПРЕДЕЛЕНИЕ RNI НА ПРАКТИКЕ?

- Позволит сократить количество «необязательных» биопсий с потенциалом
- Позволит с минимальным риском (менее 1%) пропустить клинический значимый рак», — та с
- Позволит с высоким р **Massimo Lazzeri;**
- Позволит г **Клиническая и исследовательская** цения о
биопсии, к **больница Хуманитас/Istituto Clinico Humanitas** торый
сомневает **Clinical and Research Hospital (Милан, Италия)**
- Позолит получить за одно взятие крови – 3 результата: оПСА. %свПСа и RNI: наиболее полный спектр анализов на РПЖ, включая **самый специфичный - RNI**



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ САЙТ

PROSTATEHEALTHINDEX.ORG

Благодарю за внимание!

beckman.ru@beckman.com