



**Современные подходы  
к оценке риска наличия  
рака предстательной железы:  
Новый маркер -2проПСА и  
Индекс Здоровья Простаты РНІ**

**Ружанская А.В., к.б.н.  
ООО «Бекмен Культер»**

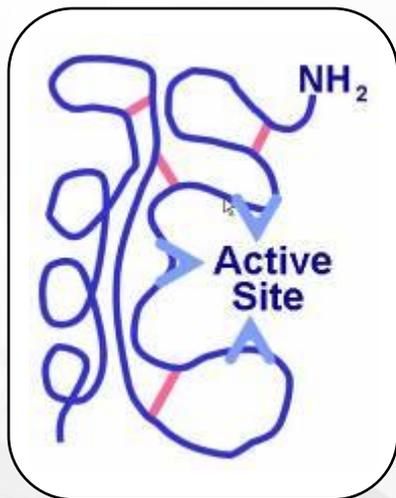
**ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
Москва  
21.04.2015**



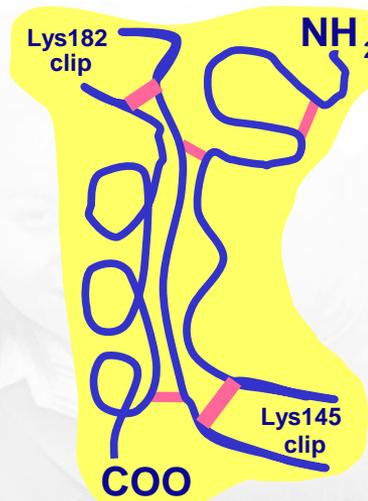
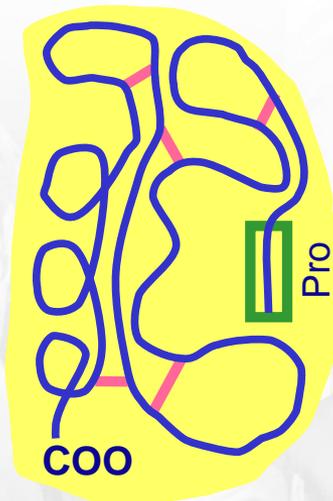
# Молекулярные формы ПСА

свободный ПСА

ПСА



проПСА ДПСА



N аминокислот 237  
 Комплекс Да  
 Заболевание \*

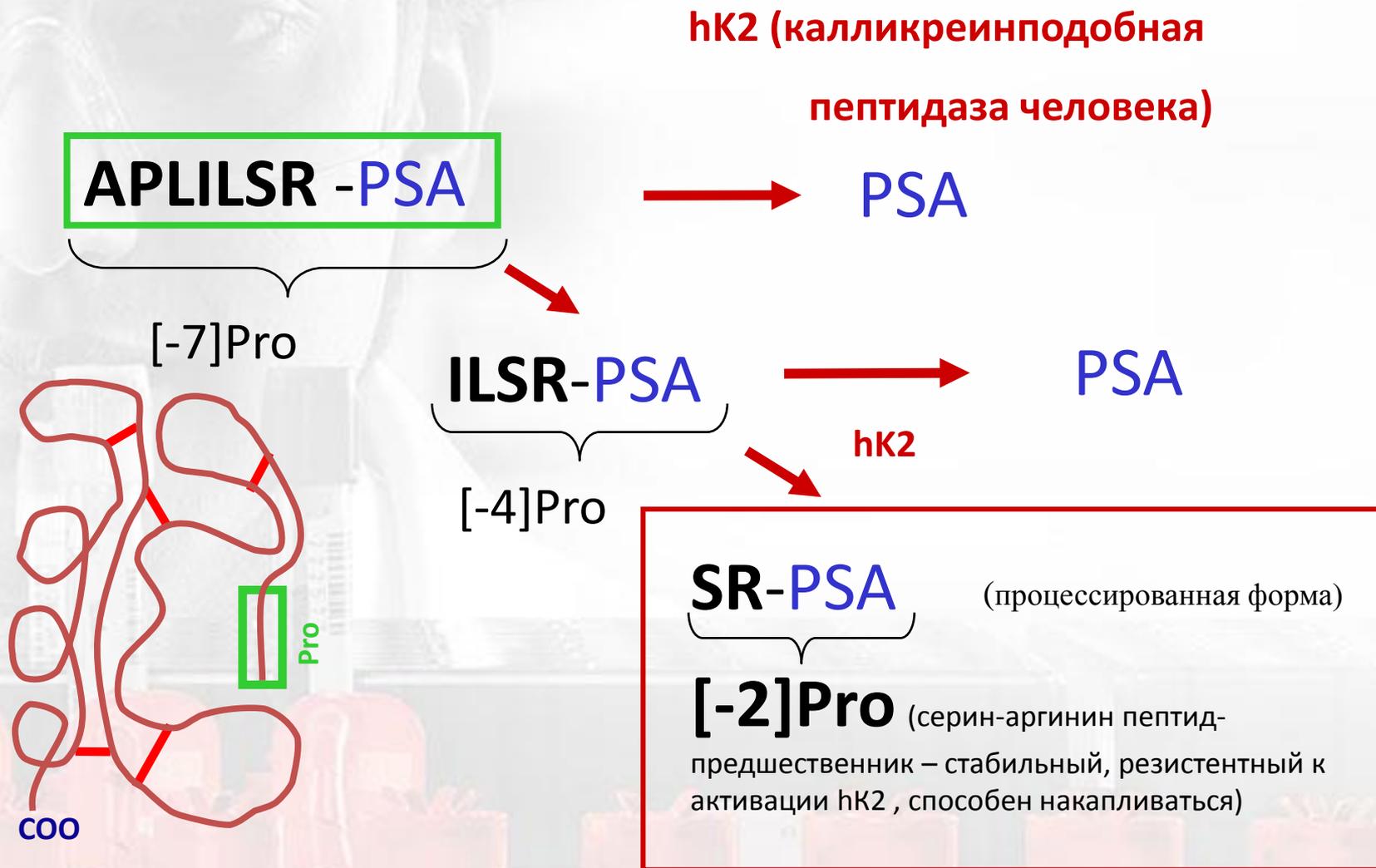
239-244  
 Нет  
 Рак

237  
 Нет  
 ДГПЖ

232-237?  
 Нет  
 ?

\*активный ПСА отсутствует в сыворотке

# Молекулы ПроПСА



# **[-2]проПСА - более специфичный маркер рака простаты**

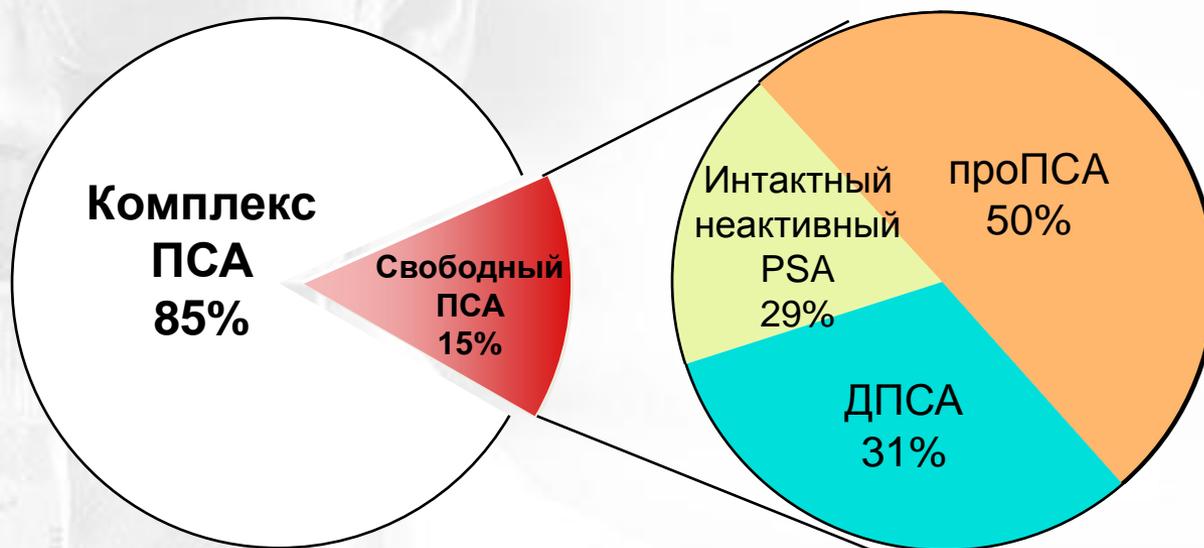
---



[-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

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

# Индекс Здоровья Простаты РНІ

---

Общий ПСА

св.ПСА

**[ -2]проПСА**



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

***phi***

**комбинация показателей**

# Вероятность выявления рака простаты при биопсии – результаты Pivotal



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

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

# Клинически значимый и незначимый РПЖ: критерии

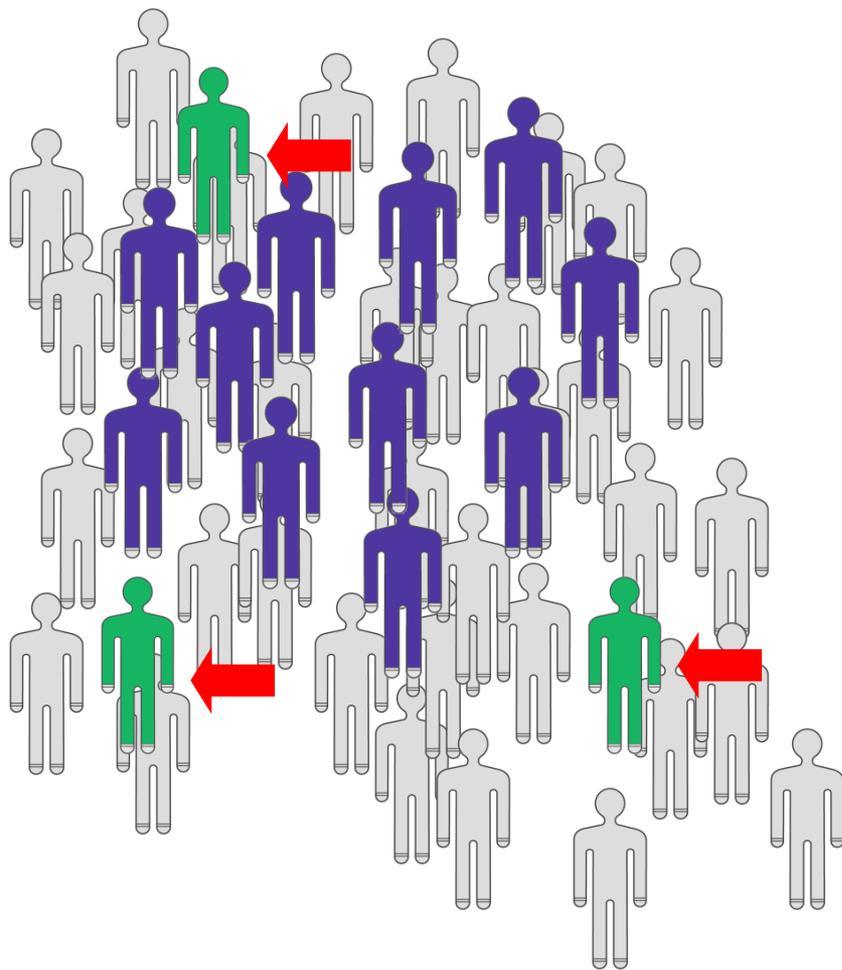
---

## 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**



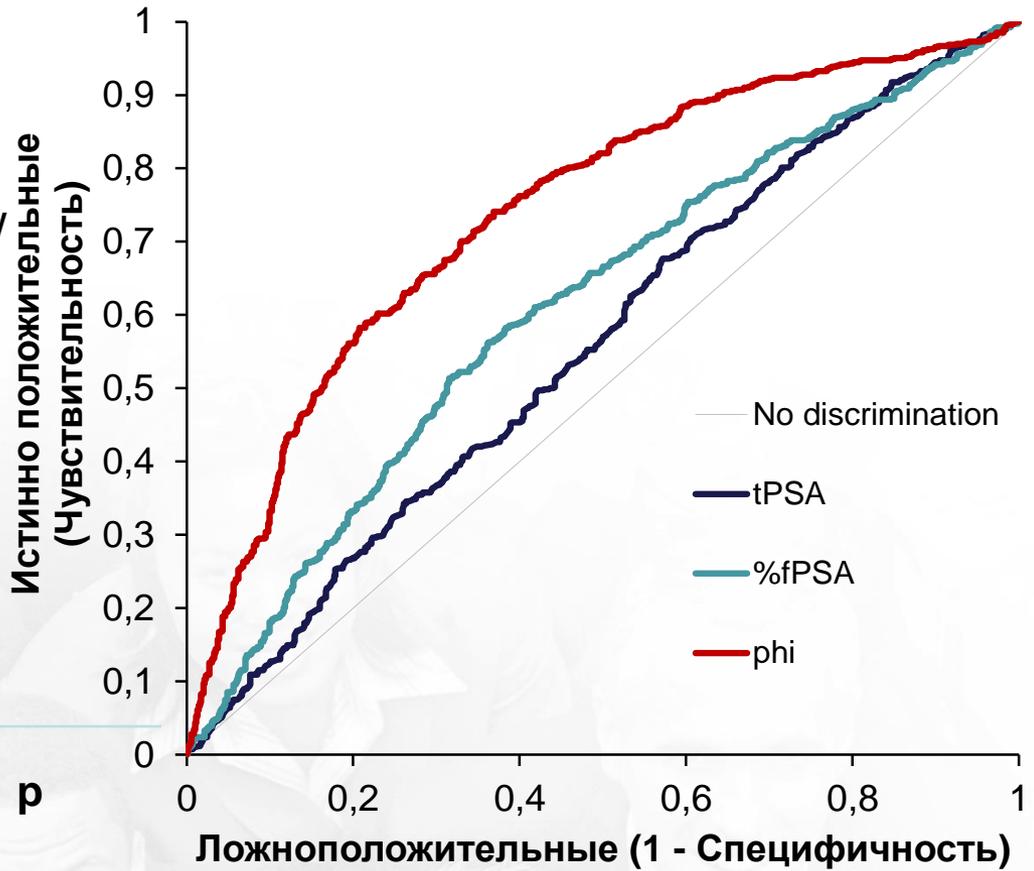
**Идеальный  
скрининговый тест**

# 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

<b>Пациенты (n)</b>	<b>1362</b>
С РПЖ	694
Без РПЖ	668



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

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*

\*: значение p vs оПСА



# Индекс Здоровья Простаты РНІ: результаты российского исследования

Клиника урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Научный центр «ЭФИС»

**Дизайн исследования:** мужчины 45 – 75 лет  
оПСА: 2-10 нг/мл (калибровка Hybritech)  
неподозрительный результат ПРИ

С диагнозом РПЖ: 68 человек			Без РПЖ: 108 человек	
Глисон 6	Глисон 7	Глисон 8	ДГПЖ	Хронический простатит
43	24	1	71	37
Общее количество: 176 пациентов				

# Индекс Здоровья Простаты РН1: результаты российского исследования

- Корреляция РН1 со степенью злокачественности РПЖ

РН1 при Глисон 6 – Глисон 7	n	Медиана
Глисон 6	43	<b>39.400</b>
Глисон 7	24	<b>45.490</b>

- Корреляция РН1 с клинически значимым РПЖ

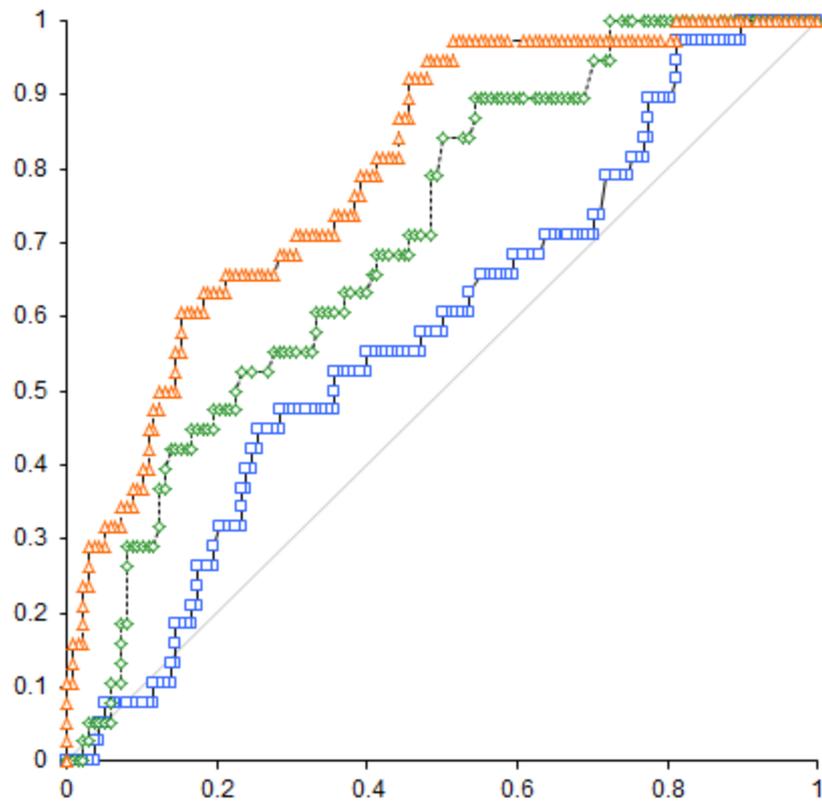
РН1 при Клин. значим. vs Клин. незначим. РПЖ	n	Медиана
Клин. незначим. РПЖ	30	<b>35.655</b>
Клин. значим. РПЖ	38	<b>47.985</b>

## Критерии клинически незначимого РПЖ:

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

# PHI – наиболее точный предиктор клинически значимого РПЖ

Истинноположительные (Чувствительность)



Тест	AUC	95% CI	SE
Общ ПСА	0.58	0.48-0.68	0.051
%свПСА	0.71	0.62-0.79	0.044
PHI	<b>0.80</b>	0.73-0.87	0.038

Ложноположительные (1-Специфичность)

# Разные уровни специфичности тестов РНІ, %свПСА и оПСА при одинаковой чувствительности при выявлении клинически значимого РПЖ

Тест	Порог. значение	Чувствительность, %	Пациенты с клинически значимым РПЖ, n= 38		Специфичность %	Пациенты без РПЖ и с клинически незначимым РПЖ, n= 138	
			Истинно положит. результаты	Ложно-отриц. результаты		Истинно-отриц. результаты	Ложно-полож. результаты
РНІ	27	95	36	2	49	67	71
%свПСА	18%	95	36	2	28	38	100
оПСА	4,03 нг/мл	95	36	2	19	26	112

**Сокращение количества необязательных биопсий при использовании Индекса Здоровья Простаты РНІ при выявлении клинически значимого РПЖ по сравнению с %свПСА и оПСА**

<b>Тест</b>	<b>Общее число необязательных биопсий</b>	<b>Число биопсий, которых удалось избежать благодаря РНІ</b>	<b>% биопсий, которых удалось избежать благодаря РНІ</b>
<b>%свПСА</b>	100	29	29%
<b>оПСА</b>	112	41	37%

# Сравнение пороговых значений Индекса Здоровья Простаты РНІ при выявлении клинически значимого РПЖ

Тест	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	v s	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
<b>РНІ</b>	<b>25</b>	97%	42%		<b>27</b>	95%	49%
<b>%св ПСА</b>	18,4%	97%	27%		18%	95%	28%
<b>оПСА</b>	4,0 нг/мл	97%	19%		4,03 нг/мл	95%	19%

- Возможность использования РНІ в протоколах активного наблюдения

**-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

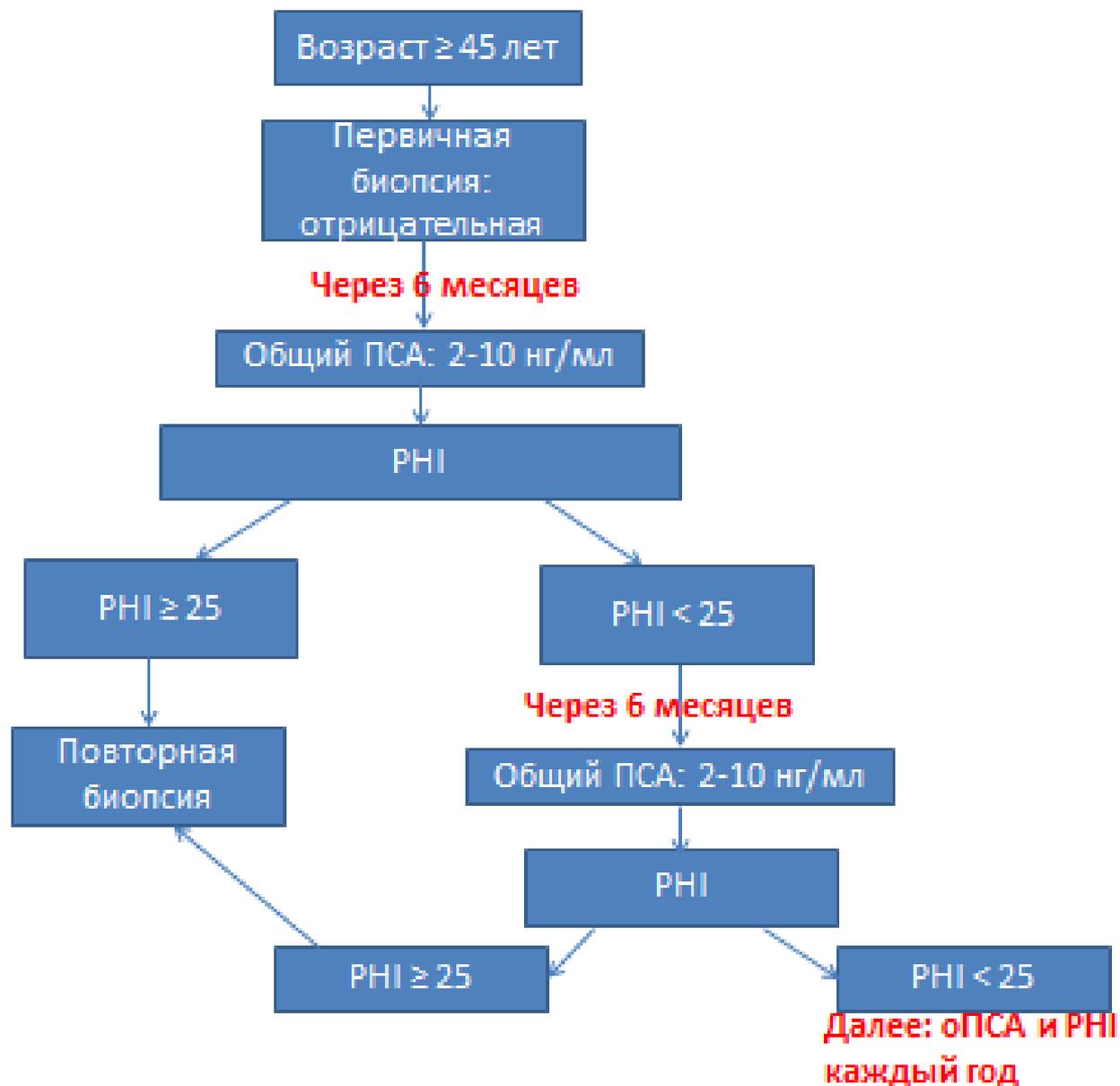
J Cancer Res Clin Oncol (2014) 140:257–263  
DOI 10.1007/s00432-013-1566-2

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

# Алгоритм использования Индекса Здоровья простаты PHI при повторной биопсии



# Клинические случаи: российские и зарубежные данные

## Пациент № 1 (Россия)

Возраст 62 года

ПСА 1,21

%свПСА 14

RNI 49

Нет предшествующих биопсий

Рекомендации: **Рекомендована биопсия**

Диагноз:

**РПЖ: Глисон 8 (4+4)**

## Пациент №2 (Бельгия)

Возраст 56

ПСА 2,2

%св ПСА 23

RNI 65

Нет предшествующих биопсий

Рекомендации: **Рекомендована биопсия**

Диагноз:

**РПЖ: Глисон 7 (4+3); 50% положительных точек**

RNI * (Калибровка Hybritech )	Вероятность рака	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 %



# Урология

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

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ 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 (гистологический РНІ) 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 происходят возрастание концентрации -2проПСА и понижение концентрации свПСА, что приводит 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 обследования<sup>1</sup>

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

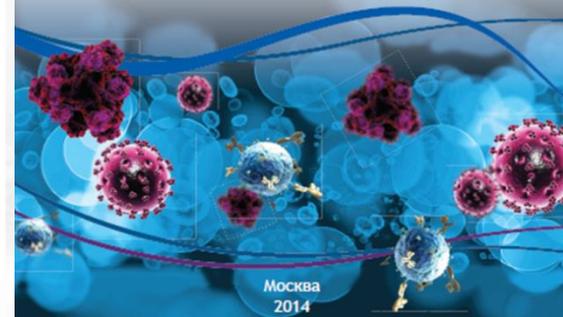
<sup>1</sup> При определении оПСА и свПСА использовали калибраторы Hybritech и B03.

27 июня 2014г -  
представление на  
заседании  
профильной  
комиссии урологов

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

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ  
САРАТОВ 10-12 СЕНТЯБРЯ 2014

# 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