

Комплексный простатический специфический антиген и его диагностическая значимость

Н.А. Сергеева, Е.Б. Мазо, М.Э. Григорьев, Л.Д. Макарова, Е.В. Соловьева
Кафедра факультетской хирургии, кафедра урологии и оперативной нефрологии, РГМУ, Москва.

Внедрение в повседневную урологическую практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови привело к выявлению большого количества бессимптомных форм клинически локализованного рака предстательной железы, занимающего второе место среди причин смертности мужчин от злокачественных новообразований и являющегося одной из актуальных проблем современной онкологии. В статье представлены сведения о различных вариантах оценки ПСА: определении уровня общего и свободного ПСА, а также комплекса ПСА с $\alpha 1$ -антихимотрипсином.

Внедрение в повседневную урологическую практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови привело к выявлению большого количества бессимптомных форм клинически локализованного рака предстательной железы (РПЖ), занимающего второе место среди причин смертности мужчин от злокачественных новообразований и являющегося одной из актуальных проблем современной онкологии [2,8].

Множество публикаций по результатам изучения различных групп пациентов, доклады, дискуссии привели к накоплению знаний в этой области. Направленность изучений сводится в основном к двум направлениям: ранняя диагностика РПЖ и мониторинг пациентов, подвергающихся тому или иному виду лечения с одной стороны, и, с другой стороны, – поиск новых информативных и специфичных тестов.

Впервые ПСА был выделен Naga из семенной жидкости в 1979 году. Тогда же Wang [17] установил его наличие в ткани предстательной железы.

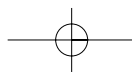
Начиная с 1987 года, ПСА широко используется в диагностике РПЖ и оценке эффективности лечения. Определение ПСА увеличило частоту выявления РПЖ на ранних стадиях, при которых возможно радикальное лечение.

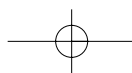
ПСА – орган-специфический белок с четкой зависимостью его концентрации в крови от наличия того или иного вида заболевания предстательной железы, что позволило использовать его как опухолевый маркер [13]. Чувствительность и специфичность ПСА значительно выше существующих тестов, в частности – простатической кислой фосфатазы. Наиболее важный факт, который позволил использовать ПСА в качестве маркера заболеваний предстательной железы – это его органоспецифичность.

При этом необходимо отметить, что ПСА не является опухолевидным маркером. Иными словами, наличие у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и/или хронического воспаления также сопровождается динамикой повышения ПСА в сыворотке крови [1].

Несмотря на то, что на сегодняшний день тест на ПСА считается золотым стандартом в диагностике РПЖ, не всегда удается диагностировать опухоль, когда уровень ПСА в сыворотке крови находится в серой зоне (от 4 до 10 нг/мл) [15].

Функционально ПСА является сериновой протеазой и продуцируется эпителиальными клетками предстательной железы, поступая в больших концентрациях в семенную жидкость, обеспечивая разжижение спермы. При попадании в кровоток, ПСА связывается с ингибиторами протеаз, теряя при этом ферментативную активность. Доминирующая форма ПСА в крови – комплекс с $\alpha 1$ -антихимотрипсином и $\alpha 1$ -антитрипсином (85%) и $\alpha 2$ -макроглобулином (1%). Кроме того, в сыворотке кро-





ви всегда присутствует свободная форма ПСА (10–15%). Количество ПСА, связанного с α 1-анти-трипсином в сыворотке крови настолько мало, что определение его не имеет значения для диагностики РПЖ. Незначительная часть ПСА, связанная с α 2-макроглобулином, недоступна для определения обычными иммунологическими методами, так как молекула ПСА находится внутри комплекса. Уровень общего ПСА в сыворотке крови определяется суммированием значений свободного ПСА и ПСА, связанного с α 1-антихимотрипсином.

Концентрация ПСА в крови зависит не только от продукции и экскреции его в ткани предстательной железы, но и от путей и скорости элиминации различных его форм. Так свободная фракция ПСА выводится почками посредством гломерулярной фильтрации, обуславливающей период полужизни в среднем 12 часов. Комплекс ПСА с α 1-антихимотрипсином, является более крупной структурой, чем свободная форма, в связи с чем не элиминируется в почках, что увеличивает период его полужизни в организме [4].

Эти данные необходимо учитывать при анализе и интерпретации значений ПСА в сыворотке крови, так же как и различную стабильность данных форм в образце. Так за 24 часа концентрация свободного ПСА в пробе крови значительно снижается, в отличие от его связанной формы, уровень которой в течение этого времени не изменяется [3]. Таким образом, определение различных форм ПСА требует чувствительных методов детекции и использования антител с уникальной специфичностью [16].

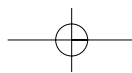
В клинико-лабораторной практике обычно проводится определение уровня общего ПСА (ОПСА) и свободного ПСА (СПСА). Концентрация СПСА меняется в зависимости как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида заболевания предстательной железы. В частности, при наличии РПЖ повышается не только продукция ПСА, но и синтез α 1-антихимотрипсина. В результате при увеличении концентрации ОПСА значительно возрастает уровень связанной формы и снижается содержание свободной фракции. Таким образом, содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при РПЖ значительно ниже чем при простатите и ДГПЖ. В этой связи отношение концентрации СПСА к ОПСА используется как более специфичный метод диагностики и дифференциальной диагностики РПЖ, чем определение

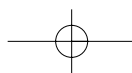
ОПСА. Нижней границей процентного соотношения СПСА к ОПСА принято считать 15%. При значении этого соотношения ниже 15% имеется подозрение на РПЖ и требуется проведение биопсии предстательной железы. Верхней границей нормы уровня ОПСА считают 4 нг/мл. Выше 10 нг/мл вероятность РПЖ велика. Диапазон от 4 до 10 нг/мл в литературе определяют как «серая зона», показатели которой могут соответствовать как РПЖ, так и ДГПЖ.

По данным Oesterling [12] при величине ПСА в сыворотке крови от 4 до 10 нг/мл у 20,2–27% пациентов есть риск выявления РПЖ независимо от результатов пальпаторного и трансректального ультразвукового исследования. Таким образом, около 65–75% пациентов с повышенным уровнем ПСА имеют ложноположительные результаты этого теста. Количество ложноотрицательных результатов также велико. Вероятность рака при уровне ОПСА более 10 нг/мл возрастает до 42–64%.

С целью повышения чувствительности и специфичности теста для диагностики РПЖ были предложены различные варианты оценки ПСА. Несмотря на то, что внедрение в урологическую практику тестирования различных вариантов и молекулярных форм ПСА значительно улучшило диагностику и дифференциальную диагностику рака предстательной железы, тем не менее, встречаются клинические ситуации, когда это заболевание на ранних стадиях остается не диагностированным. С одной стороны, это связано с тем, что СПСА в сыворотке крови не стабилен и подвергается денатурации под воздействием различных факторов. Так в своей работе Oremek [11] сравнивает стабильность ОПСА и ПСА связанного с α 1-антихимотрипсином при изменении условий хранения сыворотки крови. Было продемонстрировано, что при замораживании сыворотки с последующим размораживанием концентрация ПСА связанного с α 1-антихимотрипсином остается неизменной, в то время как концентрация СПСА снижается на 10–20% от исходного уровня. С другой стороны, наличие воспалительного процесса в предстательной железе влияет на концентрацию СПСА в сыворотке крови, а, следовательно, и на соотношение СПСА к ОПСА [16].

В последнее время в литературе появились данные о применении в практике лабораторной диагностики комплекса ПСА с α 1-антихимотрипсином





(КПСА), для определения которого с использованием высокочувствительный иммунохемилюминесцентный метод [7]. Как было указано выше, КПСА составляет основную часть ОПСА. Следовательно, у мужчин с низким содержанием ОПСА в сыворотке крови также будет содержаться и малое количество СПСА. Таким образом, уровень СПСА определить сложнее, чем КПСА. Martinez [9] в своих исследованиях показал, что показатель КПСА не изменяется с возрастом, и ни физиологические изменения, ни лечение ДГПЖ не изменяют его диагностической эффективности. В исследованиях Bjork [4] было показано, что КПСА более стабилен, его концентрация не изменяется в сыворотке в течение 18 месяцев при замораживании.

Известно что, секреция α 1-антихимотрипсина усиливается в раковых клетках предстательной железы, в то время как в нормальных клетках предстательной железы синтез α 1-антихимотрипсина минимален [17]. В этой связи логично предположить, что КПСА является более специфичным тестом диагностики рака предстательной железы [5,6]. В контексте выше сказанного, можно предполагать, что определение концентрации КПСА в сыворотке крови у больных с заболеванием предстательной железы, а также оценка соотношения КПСА к ОПСА в значительной мере будут способствовать дифференциальной диагностике рака предстательной железы на ранних стадиях.

В 1991 году Stenman [16] с соавт. продемонстрировали феномен значительного повышения уровня КПСА в сыворотке крови больных с РПЖ в сравнении с таковым в сыворотке крови больных ДГПЖ.

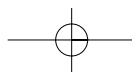
Первые исследования, в которых проводилось сравнение специфичности КПСА и ОПСА были проведены Partin в 2001 году [14]. В исследование был включен 831 больной с уровнем ОПСА в сыворотке крови от 3,2 до 8,3 нг/мл. В результате был сделан вывод о повышении специфичности при определении КПСА (35%) по сравнению с определением только ОПСА (21,2%) в сыворотке крови. Таким образом, автор сделал вывод о том, что, используя показатель КПСА можно избежать 13,8% ненужных биопсий. Этот же автор сообщает, что у 35% из 1000 мужчин гистологически был верифицирован РПЖ, в то время как уровень ОПСА в сыворотке крови у них были ниже общепринятой границы нормы (4 нг/мл) и отношение СПСА/ОПСА не превышало 15%.

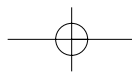
Позже появились работы о значимости определения КПСА по сравнению с СПСА/ОПСА в сыворотке крови в диагностике и дифференциальной диагностике РПЖ. Первые такие работы принадлежат G.Bartsch, H. Lepor, Okihara, Mitchell et al., обследовавших около 1500 мужчин в 7 центральных клиниках мира. В своих исследованиях авторы показывают, что при определении КПСА в сыворотке крови диагностическая точность обнаружения РПЖ повышается на 20–24% по сравнению с определением только соотношения СПСА/ОПСА, при уровне ОПСА от 4 до 10 нг/мл [10].

Большой интерес исследователей всего мира к диагностической ценности определения КПСА в диагностике РПЖ, а также противоречивые результаты небольшого количества исследований, опубликованных в литературе о роли КПСА в ранней диагностике РПЖ, послужило поводом для проведения нами собственного исследования, посвященного проблеме диагностики и дифференциальной диагностики РПЖ на ранних стадиях патологического процесса в предстательной железе. На базе урологической клиники РГМУ нами были обследованы 55 мужчин с подозрением на РПЖ со значениями ПСА в сыворотке крови от 4 до 10 нг/мл. Все больные были полностью клинически обследованы, включая мультифокальную трансперинеальную биопсию простаты.

Количественное определение ОПСА и КПСА в сыворотке крови проводилось хемилюминесцентным методом с использованием автоматической системы «ACS:180» (Bayer Diagnostics). При исследовании свободной фракции ПСА была использована электролюминесцентная система «Elecsys 2020» (Roche Diagnostics).

На основании анализа соотношений СПСА к ОПСА (меньше 15%) у 32 (59%) из 55 больных было подозрение на рак предстательной железы. После проведенной этиопатогенетической терапии наблюдалось некоторое повышение соотношения СПСА/ОПСА, (от 9 до 15%), однако, уровень КПСА у них оставался постоянным как до, так и после проведенного лечения хронического простатита, и находился в диапазоне от 3.8 до 9.2 нг/мл. Учитывая рекомендации фирмы производителя, основанные на мультисерийных исследованиях в нескольких медицинских центрах, за отклонения от нормы нами принимались концентрации КПСА выше 3,6 нг/мл. Гистологические исследования у этой группы больных верифицировали аденокар-





ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

циному предстательной железы. У 12 (21%) из оставшихся 23 больных отношение СПСА/ОПСА составило от 16 до 23%, и уровень КПСА не превышал верхнюю границу нормы (от 1.9 до 3.2 нг/мл). Гистологически у них была обнаружена аденоматозная гиперплазия предстательной железы и признаки хронического воспаления.

Особый интерес заслуживает группа из 11 (20%) больных, у которых отношение СПСА/ОПСА не указывало на наличие рака предстательной железы, и составляло от 16 до 18%, в то время как уровень КПСА позволял думать о наличии злокачественного процесса, и находился в диапазоне от 3.7 до 6.8 нг/мл. При чем, проведенная этиопатогенетическая антибактериальная и противовоспалительная терапия хронического простатита не приводила к изменению уровня КПСА у этих больных, что настораживало в отношении РПЖ. По результатам гистологического исследования у всех 11 больных была обнаружена аденокарцинома.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать определение КПСА больным с подозрением на РПЖ. Это исследование особенно актуально при уровне ОПСА в сыворотке крови от 4 до 10 нг/мл. Исследование КПСА даст возможность точной и ранней диагностики заболевания предстательной железы, так как является более специфичным тестом по сравнению с определением ОПСА. Определение КПСА позволяет выявить подгруппу больных, у которых нет РПЖ и, тем самым, сохраняет этих пациентов от проведения неоправданных биопсий предстательной железы.

Литература:

1. Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Степенский А.Б., Лебедев Д.В. Простатический специфический антиген в скрининге и мониторинге больных ДППЖ. РМЖ., 2001, т.9, №12.
2. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Стогова Э.В., и др. Клиническое значение общего и свободного ПСА при раке предстательной железы» – Клини. лаб. диагн. –1998, № 2, с. 6–9.
3. Allard AJ, Zhou Z, Yeung K. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. Clin Chem 1998;44:1216-1223
4. Bj_rk T., Ljungberg B., Piironen T., Abrahamsson P-A., Pettersson K., Cockett A. T. K., Lilja H. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to α 1-antichymotrypsin from serum. Urology, 1998, 51: 57-62.
5. Brawer M. K., Cheli C. D., Neaman I. E., Goldblatt J., Smith C., Schwartz M. K., Bruzek D. J., Morris D. L., Sokoll L. J., Chan D. W., Yeung K. K., Partin A. W., Allard W. J. Complexed prostate specific prostate antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. J. Urol., 2000, 163: 1476-1480.
6. Brawer M.K., Chetner M.P., Beatie J. et al. Screening for prostate carcinoma with prostate-specific antigen. J. Urol. 1992; 147:841
7. Datta P, Tasaico K, Joseph E, et al. An automated chemiluminescent immunoassay for complexed PSA on the Bayer ACS:180 (TM) System evaluated. 14th European congress of Clin. Chem. and Lab. Medicine Euromedlab 2001; p.39.
8. Dugan J., Bostwick D., Myers R. Et al. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. – JAMA – 1996; 275:288 – 94.
9. Martínez M España F, Sánchez-Cuenca J, Vera CD, Estellés A, Jiménez-Cruz JF. Prostate-specific antigen and its complexes with α 1-antichymotrypsin in the plasma of patients with prostatic disease. Eur Urol 1996; 30:512-518.
10. Okihara T, Noda H, Nutahara K, Higashihara E. Comparison of two investigative assays for the complexed prostate-specific antigen in total prostate specific antigen between 4.1 and 10.0 ng/mL. Urology 2002;55:700–4
11. Oremek G.M., Sapoutzis N., Eden F. Complexed PSA in routine diagnosis. Anticancer Res. 2003, 23: 975-977
12. Oesterling J.E. Prostate specific antigen: Its role in the diagnostic and staging of cancer: Nat. Conf. Prostate Cancer. Philadelphia, Sep. 29-Oct. 1, 1994 Cancer-1996.-75N7, Suppl-C1795-1804.
13. Papsiderol, Wang M.C., Valenzuela L.A. A prostate antigen in sera of prostate cancer patients. Cancer Res. 1980, 40: 2428 – 2432.
14. Partin A.W., Criley S.R., Subong E.N.P. et al. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. J. Urol. (Baltimore), 1996, 155: 1336-1339.
15. Pfliederer P. Prostate specific antigen – a status report 1995. Clin Lab. 1995, 41: 635-642.
16. Stenman X.J.H., Leinonen J. et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antihimotrypsin is the major form prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res. 1991:51:222
17. Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. Purification of a human prostate specific antigen. Invest. Urol.1979, 17: 159-163.

