

Современные подходы к диагностике рака предстательной железы.

-2проПСА и Индекс здоровья простаты *phi*

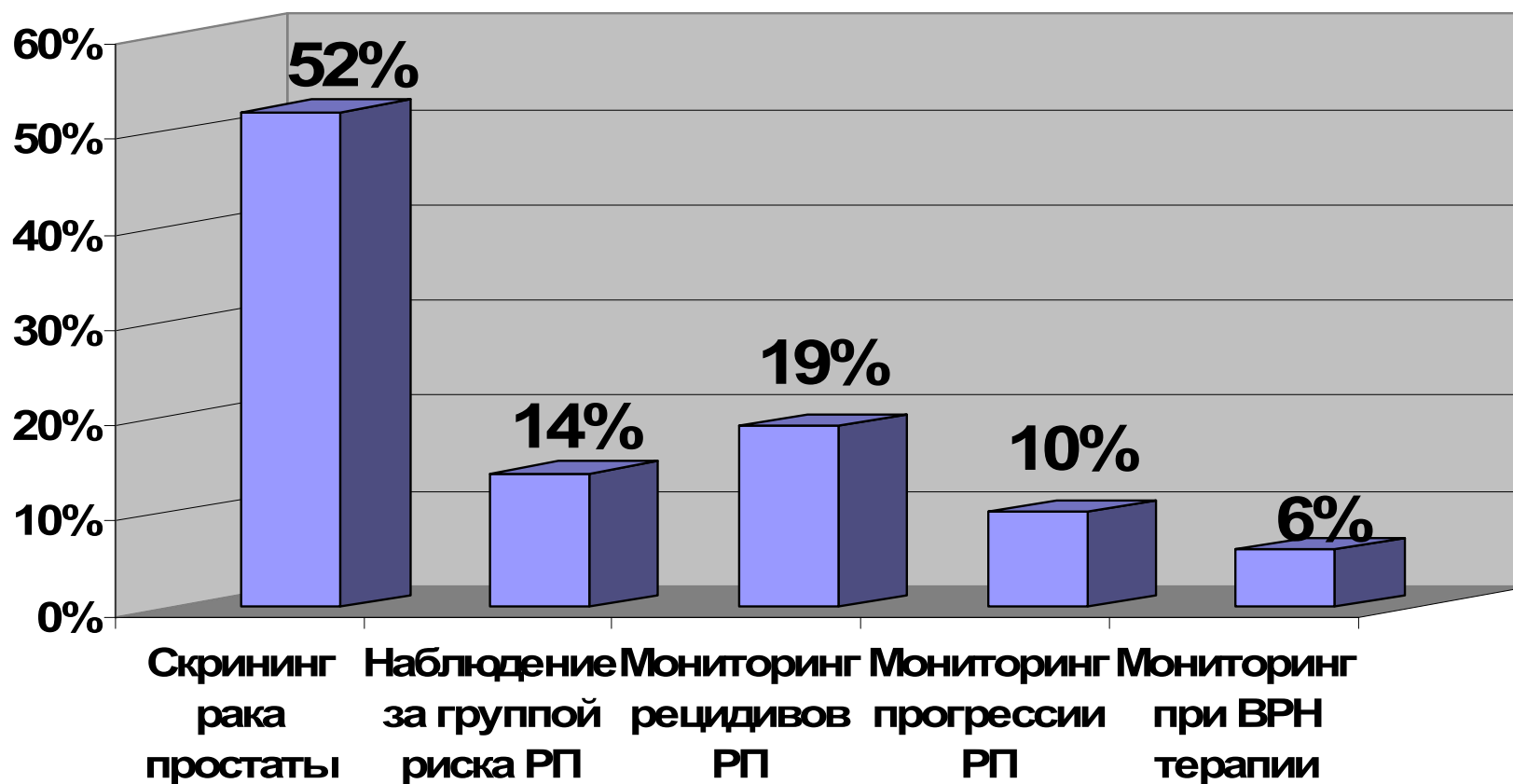
Ружанская А.В., к.б.н.

Евгина С.А., к.б.н.

Beckman Coulter

Иркутск, 06.09.2012

Статистика по использованию определения уровня ПСА



Am J Clin Pathol 2000; 113: 421-428

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

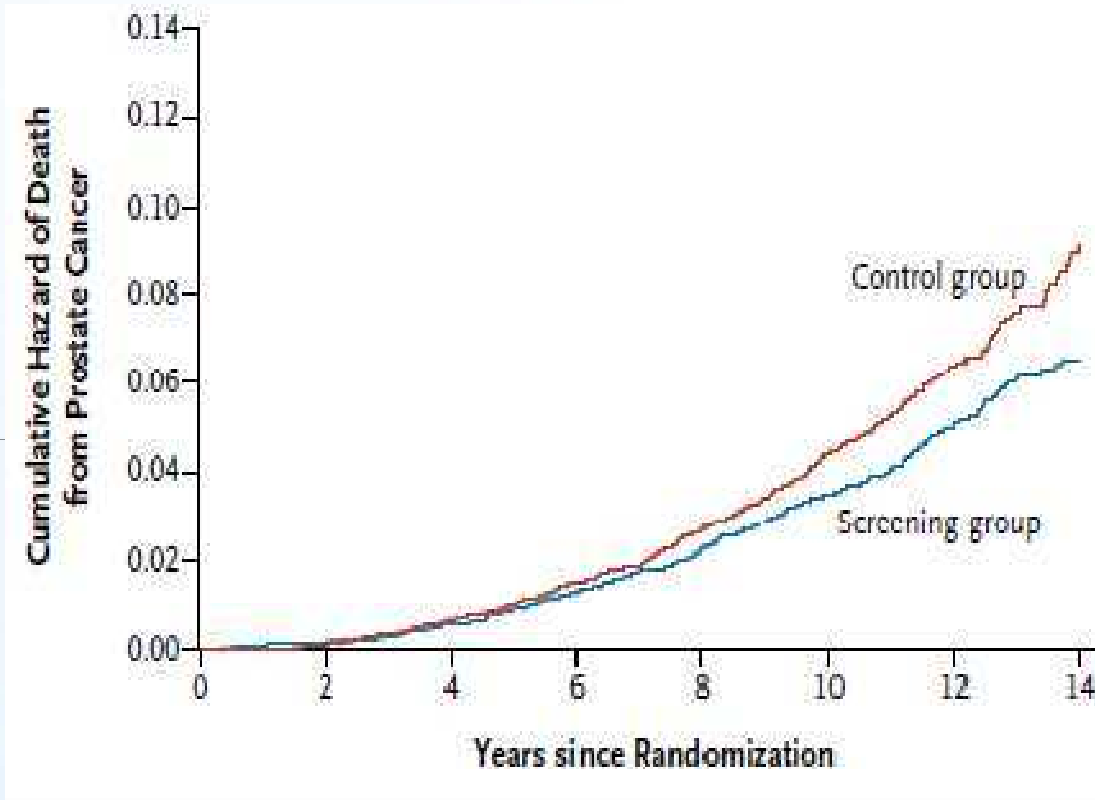


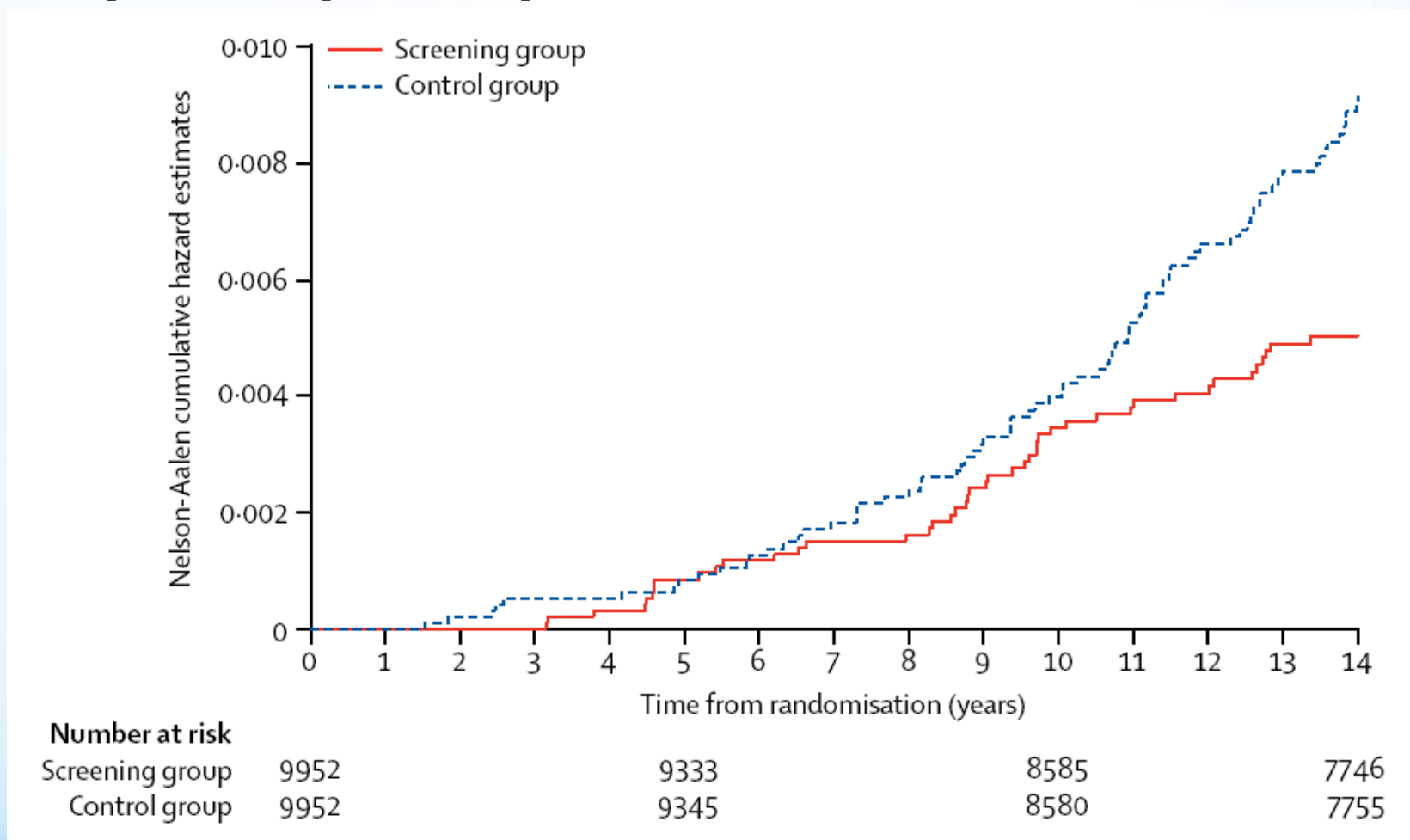
Figure 2. Cumulative Hazard of Death from Prostate Cancer among Men 55 to 69 Years of Age.

- 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



медиана наблюдений 14 лет

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

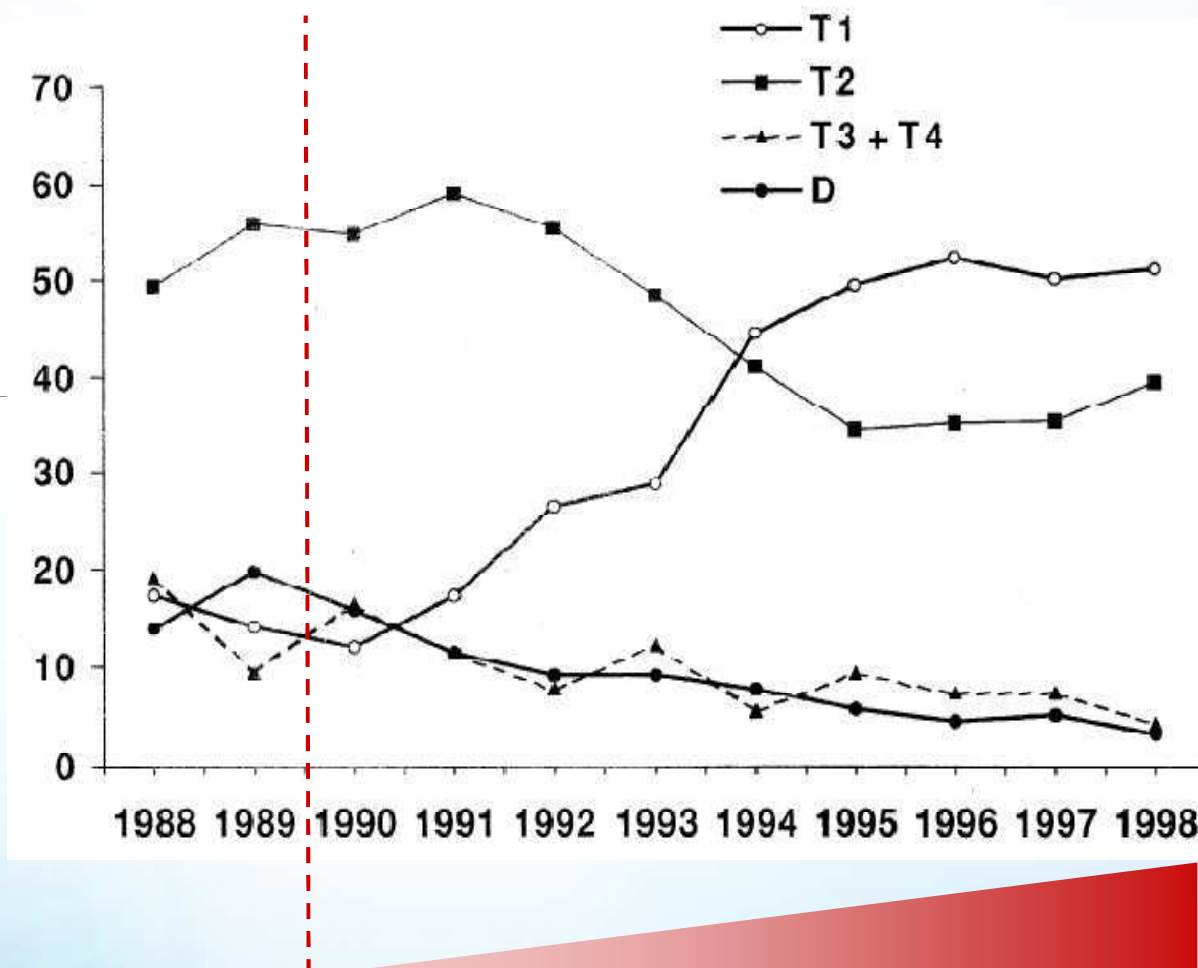
Stratifying Risk — The U.S. Preventive Services Task Force and Prostate-Cancer Screening

Недостатки 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 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%

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)

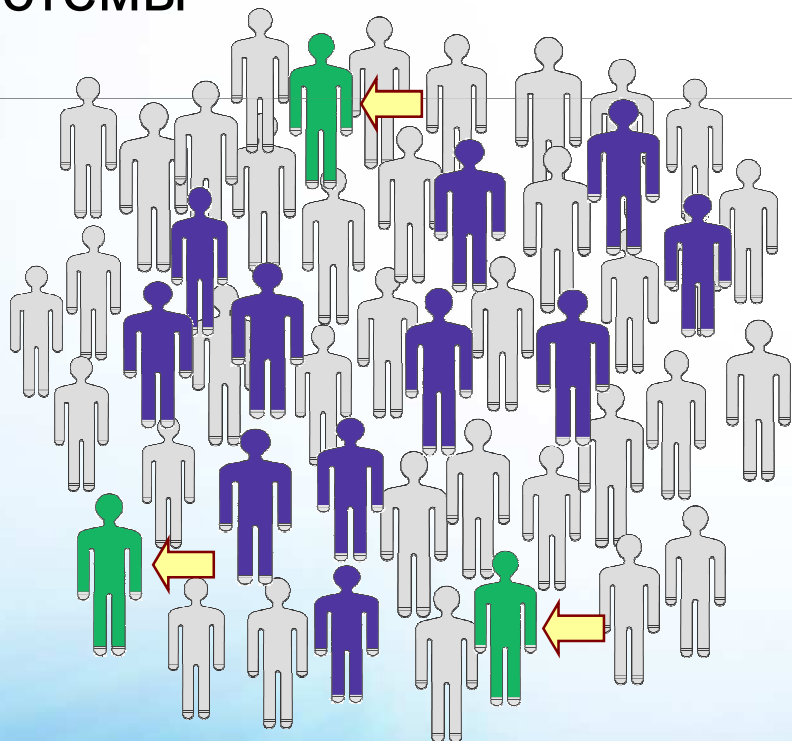
NNI – 293, NND – 12 при Goteborg (14 лет):

- NNI – количество мужчин, которых надо пригласить к участию в скрининге (*number needed to invite*)
- NND – количество выявляемых случаев рака (*number needed to detecte*)

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

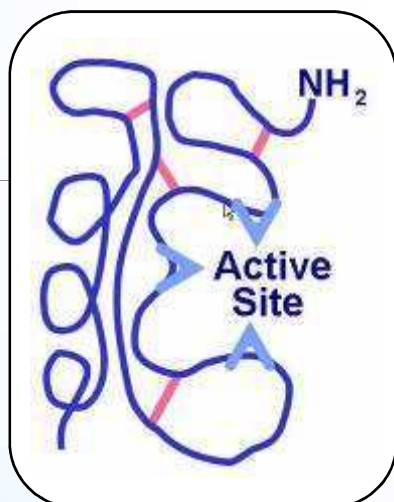
Потенциально
летальный рак
простаты

**Идеальный
скрининговый тест**

Молекулярные формы ПСА

свободный ПСА

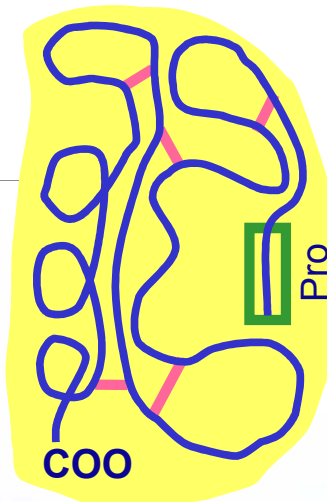
ПСА



Н аминокислот 237
Комплекс Да
Заболевание *

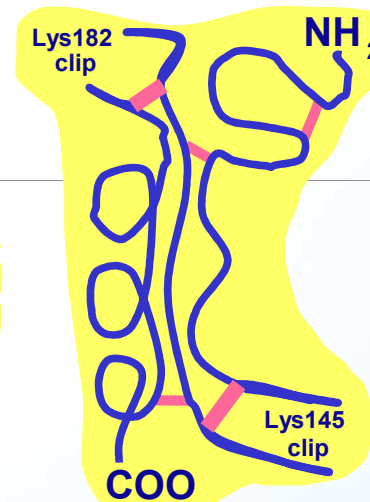
*активный ПСА отсутствует в сыворотке

проПСА



239-244
Нет
Рак

ДПСА



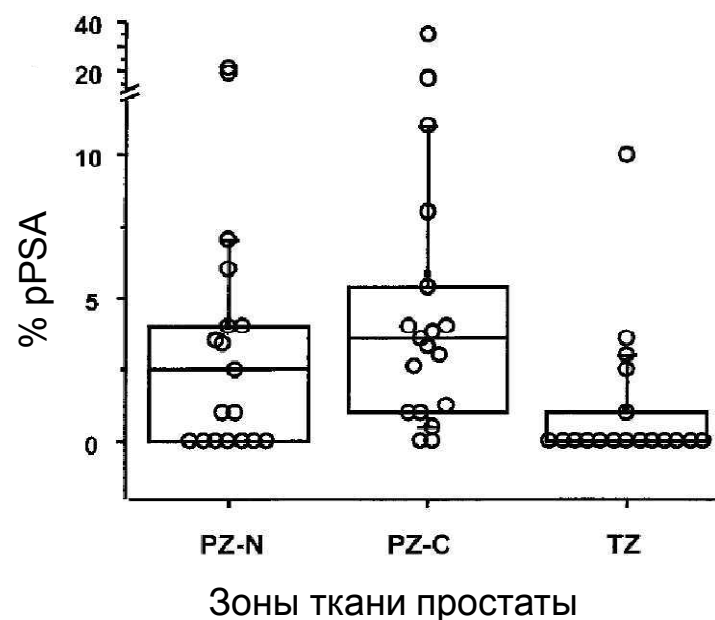
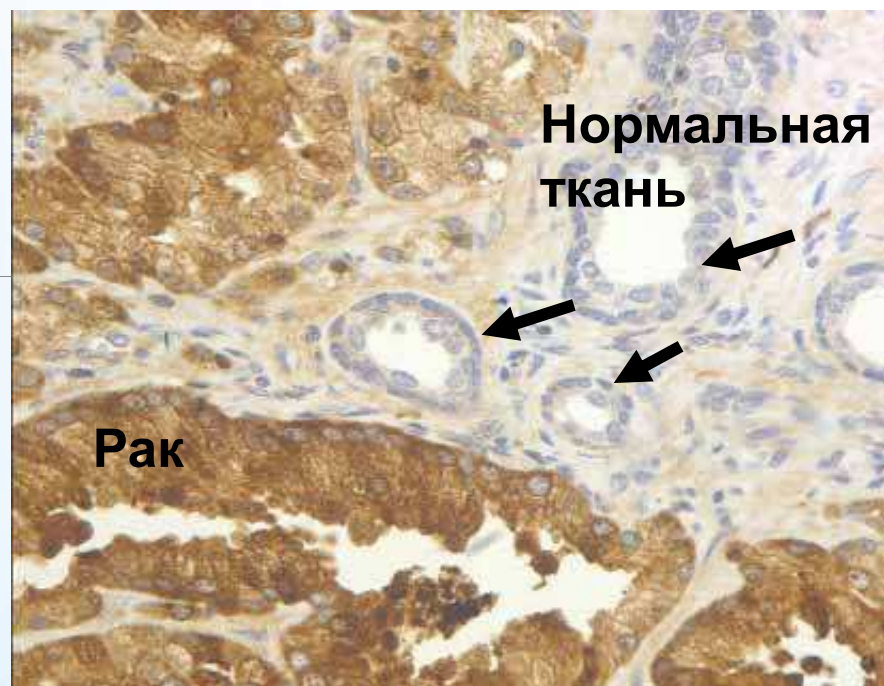
237
Нет
ДГПЖ

инПСА



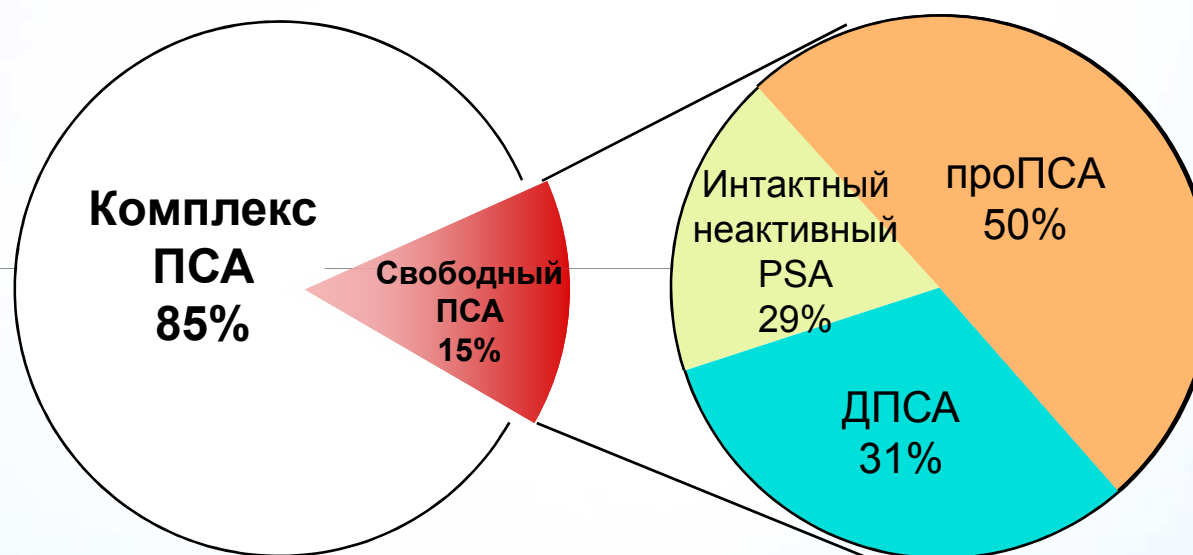
232-237?
Нет
?

[-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

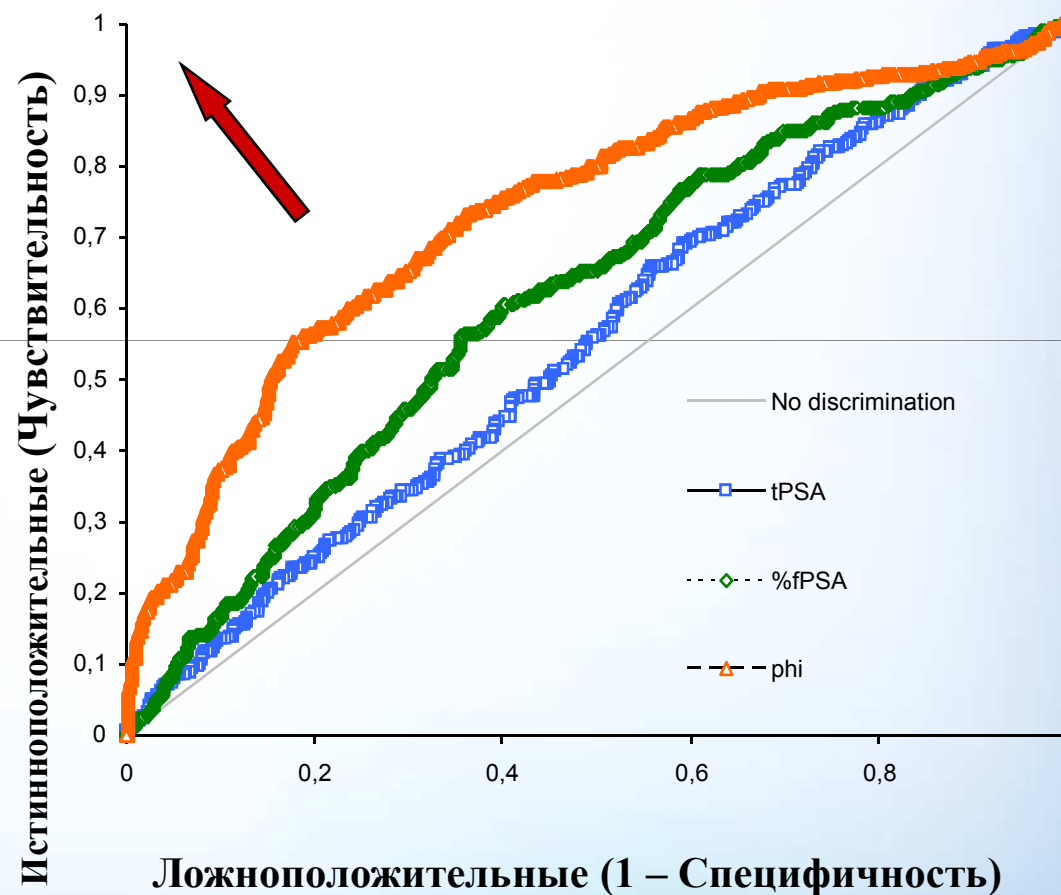
Мультицентровое проспективное европейское исследование phi	Мультицентровое проспективное исследование phi, США
4 центра Франции и Германии	8 центров США
902 мужчины без рака простаты в анамнезе - ПСА 2-10нг/мл (калибровка Hybritech) или 1.6- 8 нг/мл (калибровка ВОЗ) - отрицательное ПРИ	892 мужчины без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

Тест	AUC Площадь под кривой	p *
Общ ПСА (нг/мл)	0.55	-
%своб ПСА	0.58	0,3063 *
<i>phi</i>	0.72	<0.000 1**

* %свобПСА vs общПСА

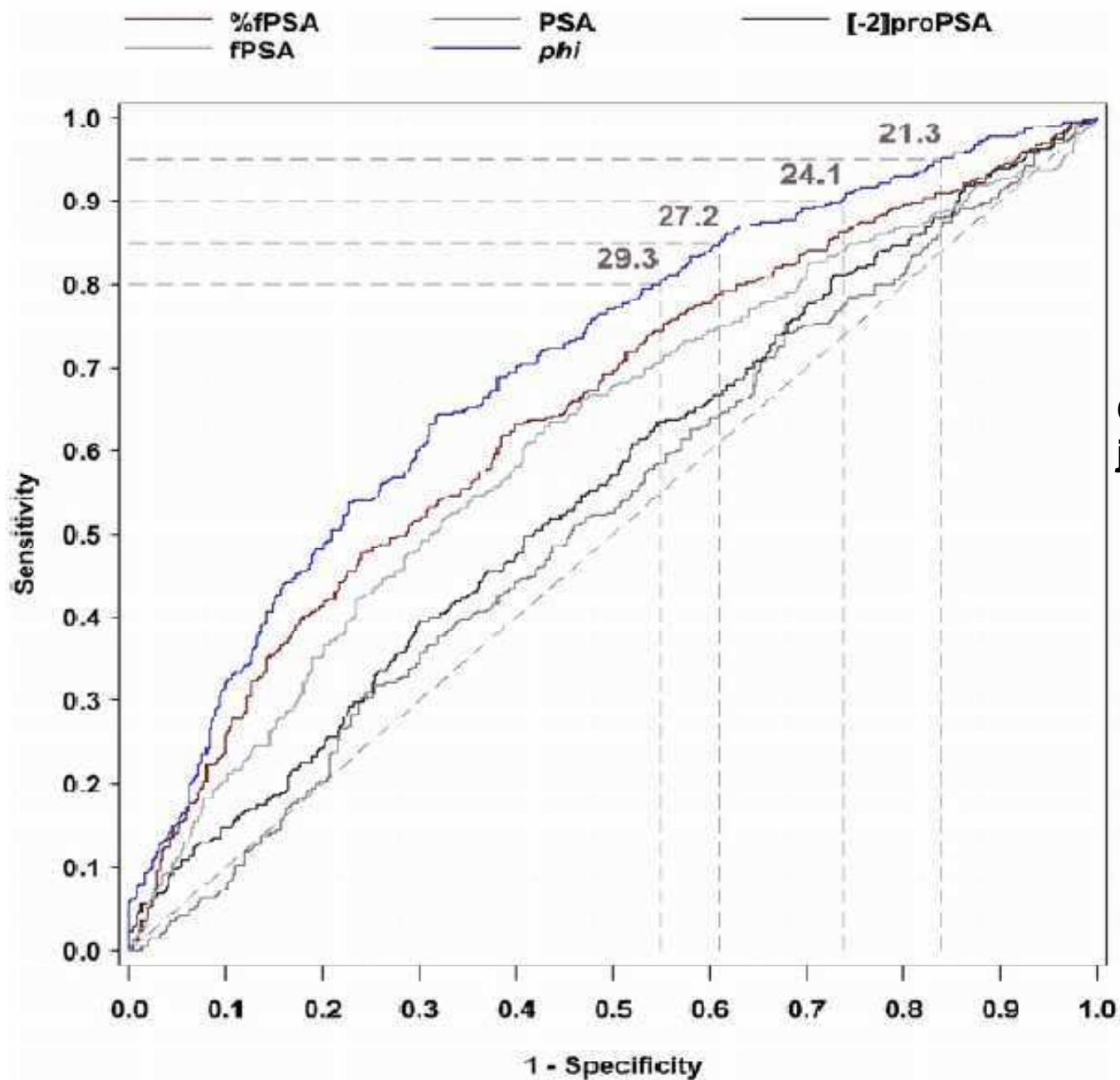
** %свобПСА vs phi

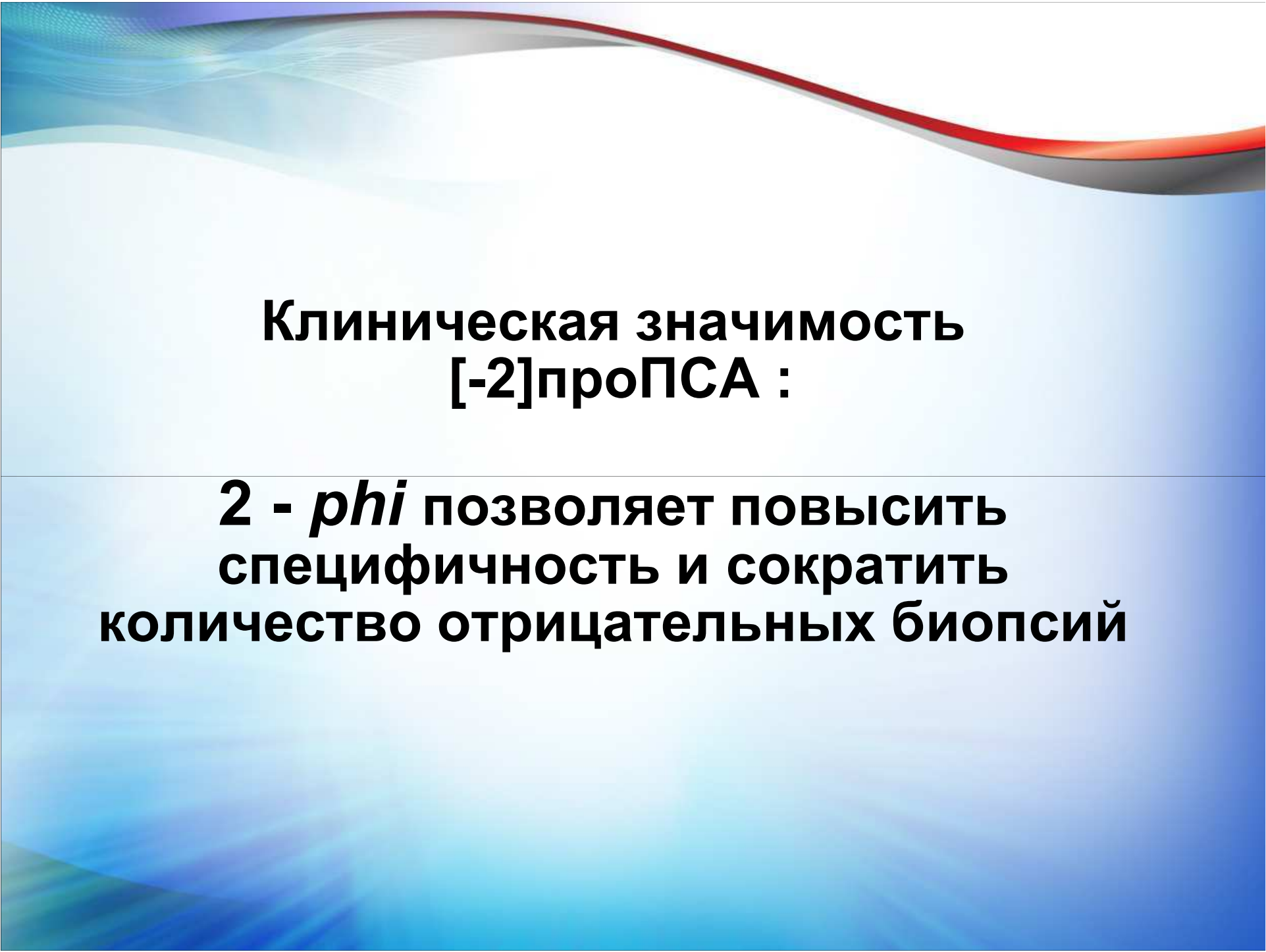


Диапазон 1.6 – 8.0 нг/мл при калибровке ВОЗ
 соответствует 2 – 10 нг/мл при калибровке Hybritech

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

EAU 26th Congress, Vienna March 2011

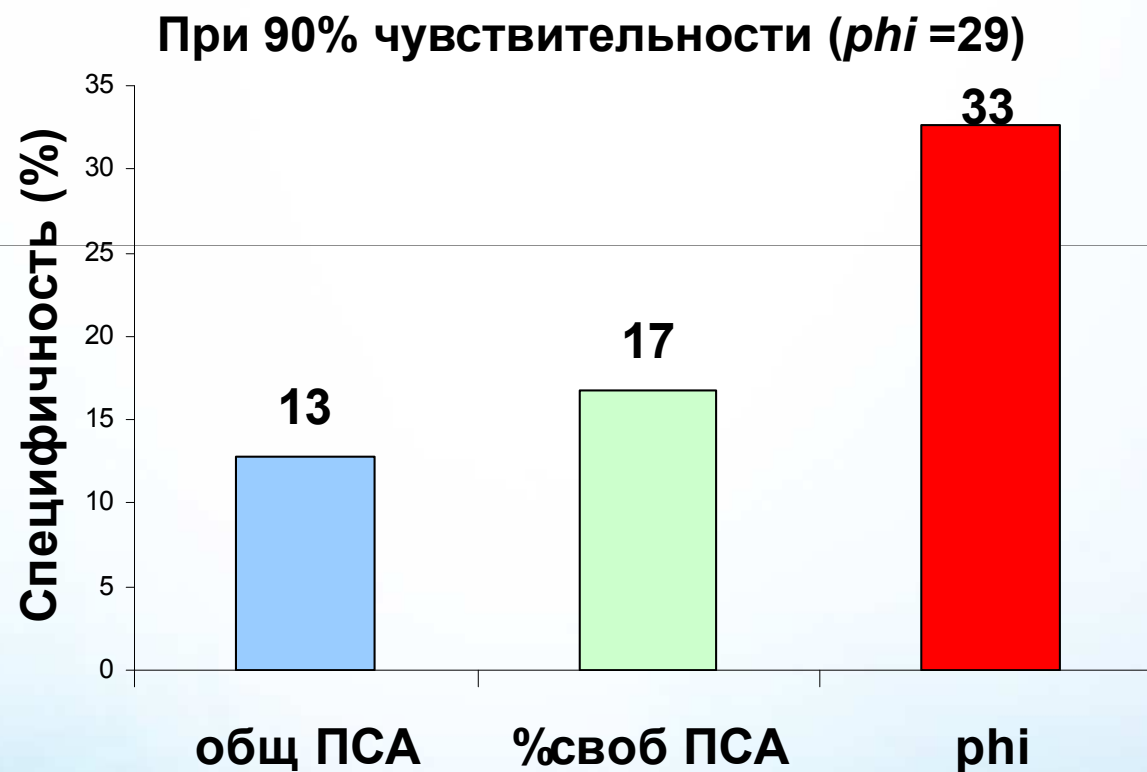




**Клиническая значимость
[-2]проПСА :**

**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)

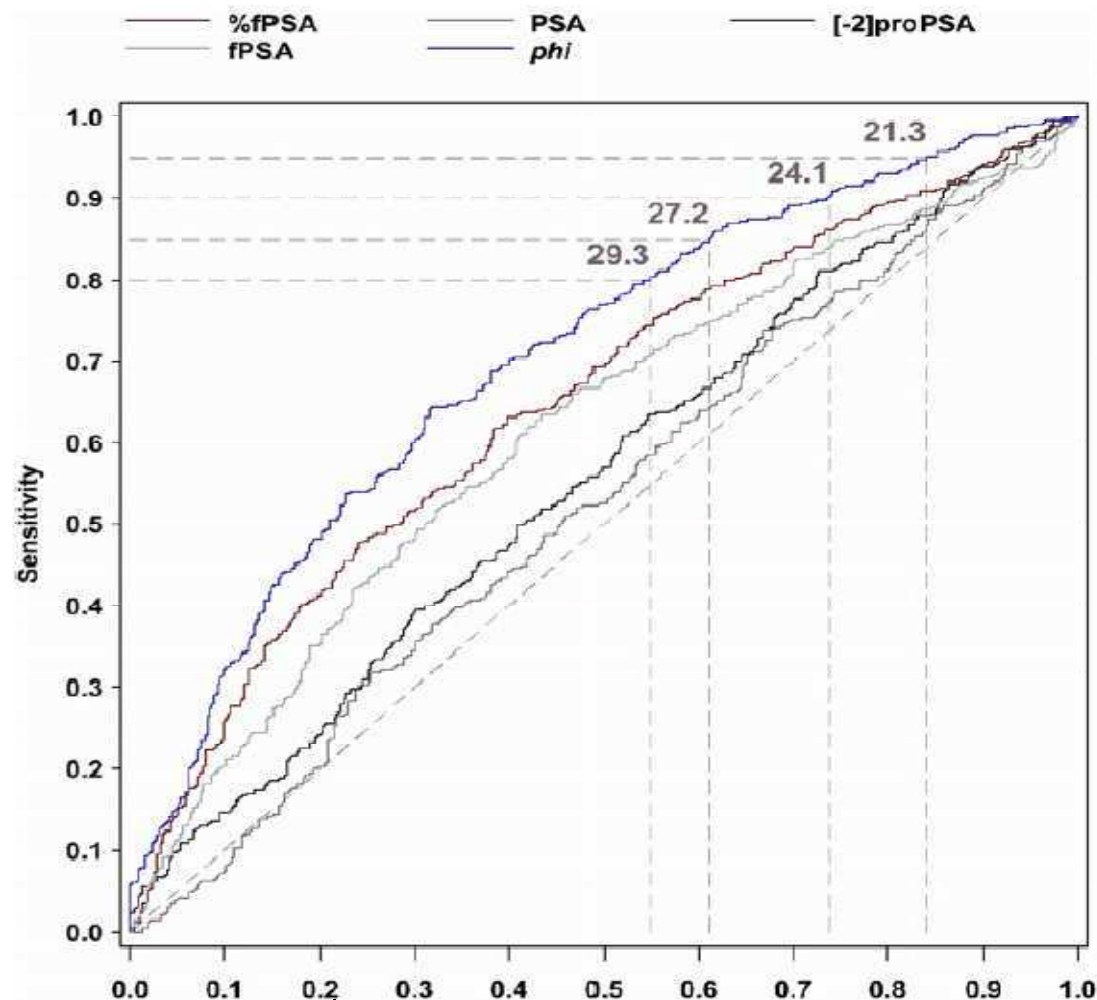
	С РПЖ		Без РПЖ	
Общ ПСА Положительный тест > cutoff	Истинно положительные	Ложно отрицательны е	Истинно отрицательные	Ложно положительны е
2.64 нг/мл	402	44	73	383
	Всего: 446		Всего: 456	

	С РПЖ		Без РПЖ	
% свПСА (Положительн ый тест < cutoff)	Истинно положительны е	Ложно отрицательны е	Истинно отрицательные	Ложно положительны е
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

	Диапазон РНІ			
	1 - Specificity			
	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

Клиническая значимость [-2]проПСА:

**3 – phi способствует выявлению
агрессивных форм РПЖ**



Giorgio Guazzoni^a, Massimo Lazzeri^{a,*}, Luciano Nava^b, Giovanni Lughezzani^a,
Alessandro Larcher^a, Vincenzo Scattoni^c, Giulio Maria Gadda^a, Vittorio Bini^d, Andrea Cestari^a,
Nicolò Maria Buffi^a, Massimo Freschi^e, Patrizio Rigatti^c, Francesco Montorsi^c

^a Department of Urology, San Raffaele Turro, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; ^b Department of Urology, Fondazione “Opera S. Camillo”, Casa di Cura S. Pio X, Milan, Italy; ^c Department of Urology, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; ^d Department of Internal Medicine, University of Perugia, Italy; ^e Department of Pathology, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

Preoperative Prostate-Specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer

- 350 мужчин с локализ.раком, радикальной простатэктомией
- Предоперационное определение -2проПСА, своб и общ ПСА
- Конечные точки: по результатам простатэктомии
стадия T3
сумма баллов по Глисон ≥ 7
возрастание суммы баллов по Глисон с <7 до ≥ 7
- Базовая модель – возраст, общПСА, свПСА, %св ПСА, клин стадия, биопсийная сумма баллов по Глисон
- phi более точный предиктор при моно и мультивариантном анализе

Российский опыт

- **Тест на -2проПСА имеет регистрационное свидетельство МЗ РФ**
- **Лаборатория «Научный центр ЭфиС», Москва**
- **Научная работа - ведущие организации:**
 - Клиника урологии МГМСУ, ГКБ №50 г.Москвы
 - ФГБУ НИИ Урологии, г.Москва
- **Цель:** оценить клиническую значимость -2]проПСА и РНІ 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.**

1 2 3

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!