



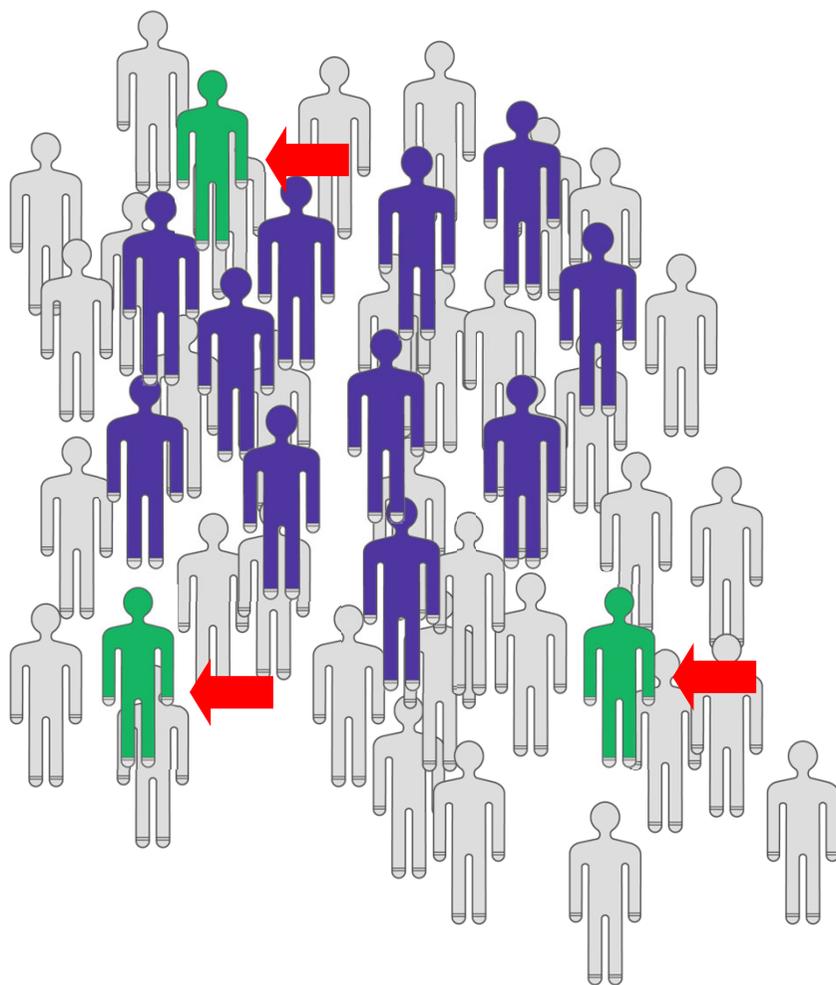
Современная лабораторная диагностика рака предстательной железы: Индекс Здоровья Простаты РН1

Гвоздик Е.Ю.
ООО «Бекмен Культер»

LAB FORWARD >

 **BECKMAN
COULTER**

Парадигма при раннем выявлении РПЖ



Норма / дГПЖ

**Рак предстательной
железы**

**Потенциально
летальный РПЖ**



**Идеальный
скрининговый тест**

Неагрессивный или клинически незначимый рак

- » Отсутствие симптомов
- » Вялотекущий, не прогрессирует
- » Не влияет на продолжительность жизни
- » Не требуется радикального лечения
- » Необходимо применять активное наблюдение

Определяют на основании комбинации:

- » распространенности рака (клинической стадии)
- » суммы баллов по Глиссону в биоптате

Критерии клинически значимого и клинически незначимого РПЖ

Критерии PRIAS для клинически незначимого РПЖ :

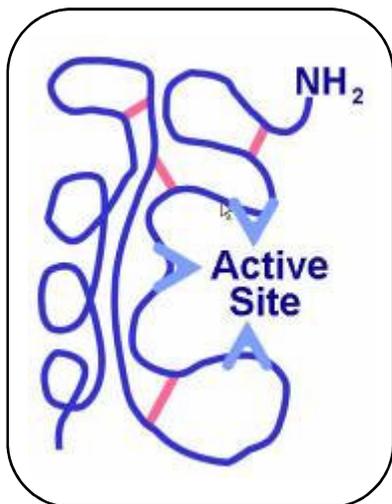
- T1c или T2
- Менее 2-х положительных точек
- ПСА < 8,0 (или 10 при классической калибровке)
- Плотность ПСА $\leq 0,2$ нг/мл/мл
- Глисон < 7

Протоколы «активного наблюдения»: для пациентов с РПЖ низкого риска

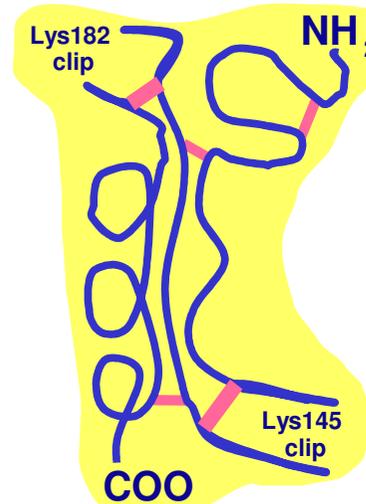
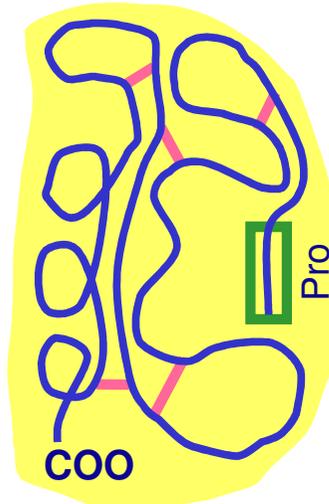
Молекулярные формы ПСА

свободный ПСА

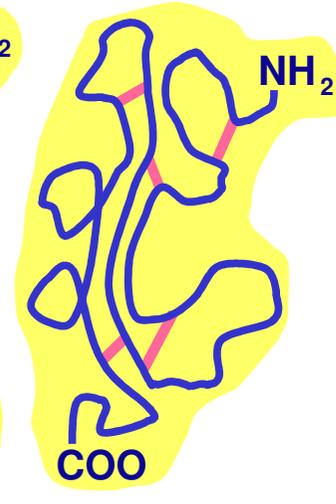
ПСА



проПСА ДПСА



инПСА



N аминокислот 237
 Комплекс Да
 Заболевание *

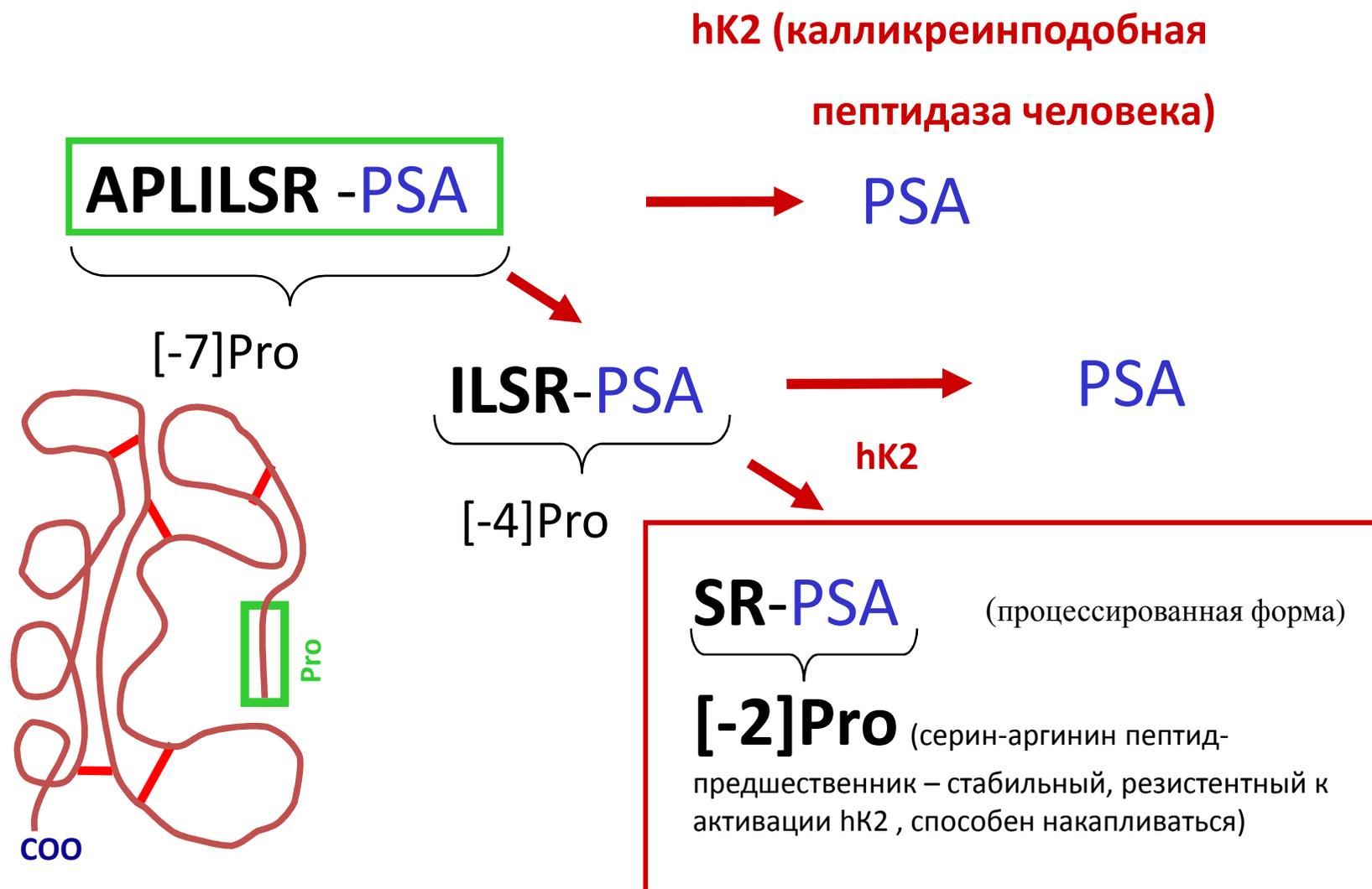
239-244
 Нет
 Рак

237
 Нет
 ДГПЖ

232-237?
 Нет
 ?

*активный ПСА отсутствует в сыворотке

Молекулы проПСА

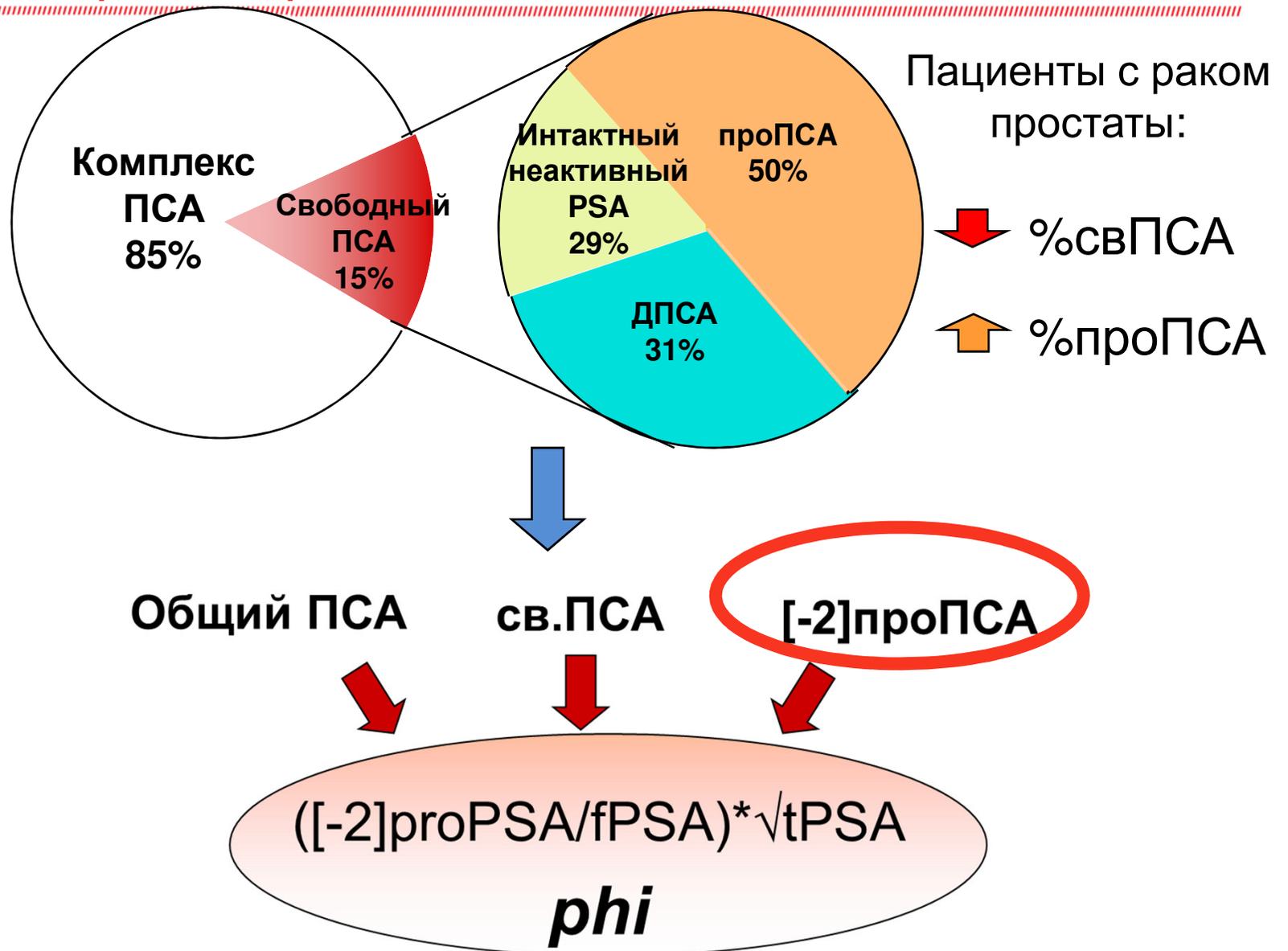


[-2]проПСА - более специфичный маркер рака простаты



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

Клиническая значимость изоформ ПСА. Индекс здоровья простаты



Специфичность РНІ выше, чем других маркеров

Европейское мультицентровое исследование

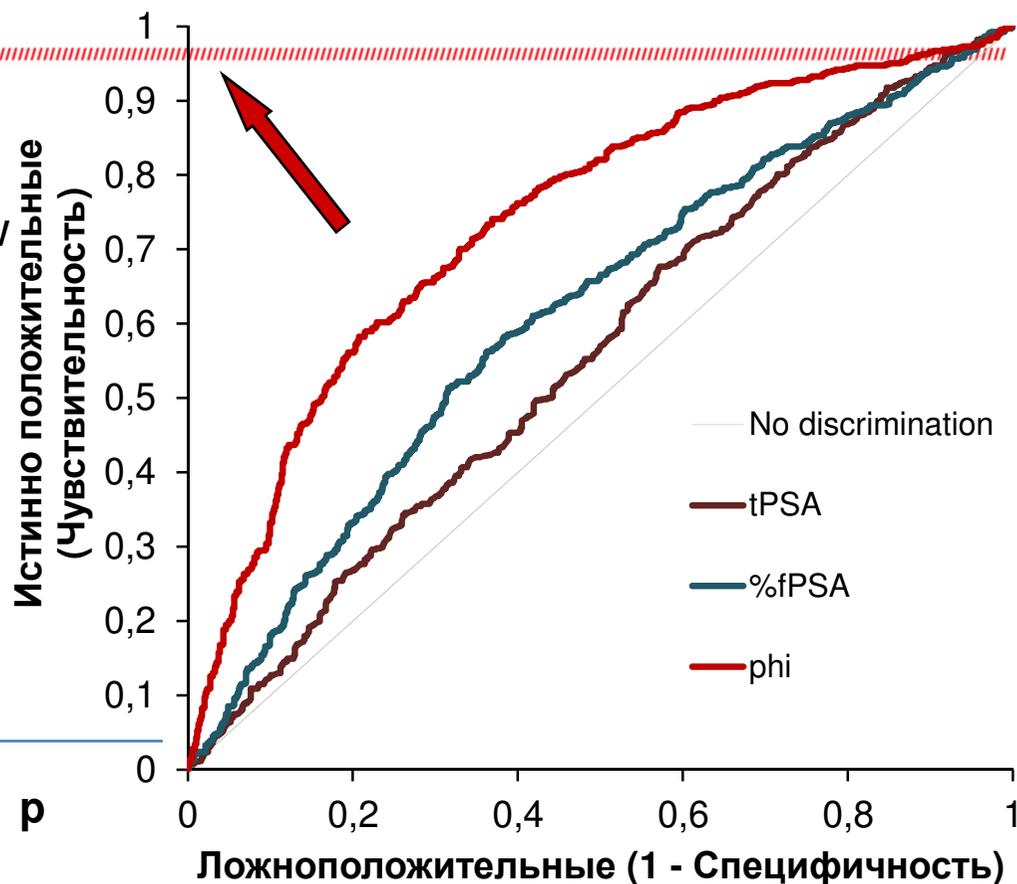
Берлин, Германия – Др. Stephan
 Мюнхен, Германия – Проф. Semjonow
 Париж, Франция – Проф. Houlgatte
 Ренн, Франция – Др. Vincendeau

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



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‡

PCa probability risk assessment using PHI and PHI relationship with biopsy Gleason score

	PHI Range			
	0–24.9	25.0–34.9	35.0–54.9	55.0+
Risk:				
% PCa probability (95% CI)	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 (95% CI)	1.0	1.6 (1.0–3.1)	3.0 (1.9–5.3)	4.7 (3.0–8.3)
% Pts	24.9	32.8	29.5	29.5
Biopsy Gleason score:*				
No. less than 7 (%)	34 (73.9)	74 (71.8)	116 (69.9)	66 (57.9)
No. 7 or greater (%)	12 (26.1)	29 (28.2)	50 (30.1)	48 (42.1)
RR (95% CI)	1.0	1.08 (0.61, 1.92)	1.15 (0.67, 1.98)	1.61 (0.95, 2.75)

* One participant excluded with missing Gleason score (Cochran-Armitage test for trend $p = 0.01$).

CONCLUSIONS

The PHI measurement, $[-2]proPSA/fPSA \times PSA^{1/2}$, may be useful to decrease unnecessary biopsies with improved specificity at various sensitivities for PCa detection in men 50 years or older with PSA 2.0 to 10.0 ng/ml and negative DRE findings. Our results apply to the Access Hybritech p2PSA, PSA and fPSA assays on the Access Immunoassay System.

Измерение *phi* может уменьшать количество необязательных биопсий за счет лучшей специфичности при различной чувствительности у мужчин старше 50 лет с ПСА 2.0-10 нг/мл и отрицательным ПРИ

Serum Index Test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are More Accurate than Prostate Specific Antigen and %fPSA in Predicting a Positive Repeat Prostate Biopsy

Massimo Lazzeri,* Alberto Briganti, Vincenzo Scattoni, Giovanni Lughezzani, Alessandro Larcher, Giulio Maria Gadda, Giuliana Lista, Andrea Cestari, Nicolòmaria Buffi, Vittorio Bini, Massimo Freschi, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi and Giorgio Guazzoni

From the Department of Urology, San Raffaele Turro, Vita-Salute San Raffaele University (ML, GL, AL, GMG, GL, AC, NB, GG), Department of Urology (AB, VS, PR, FM) and Department of Pathology (MF), Vita-Salute San Raffaele University, Milan, and Department of Internal Medicine, University of Perugia, Perugia (VB), Italy

UNIVERSITY OF PERUGIA
VITA-SALUTE SAN RAFFAELE UNIVERSITY
VITA-SALUTE SAN RAFFAELE UNIVERSITY
VITA-SALUTE SAN RAFFAELE UNIVERSITY
VITA-SALUTE SAN RAFFAELE UNIVERSITY

%[-2]проПСА в сыворотке и Индекс Здоровья Простаты *phi* более точно предсказывают результат повторной биопсии и помогают избежать ненужных повторных биопсий

(52.25%) biopsies could have been avoided, missing prostate cancer in 6 patients.

Conclusions: Serum %p2PSA and Prostate Health Index are more accurate than standard reference tests in predicting repeat prostate biopsy outcome, and could avoid unnecessary repeat biopsies.

PHI и активное наблюдение

Prostate Health Index (*phi*) as a novel biomarker in active surveillance of prostate cancer (PCa)

Andrew Eichholz, Frank McCarthy, Nening Dennis, Karen Thomas, Tim Howlett, Jhangir Iqbal, Jan Amin, Mildred Tan, Mausam Singhera, Elizabeth Selvadurai, Robert Anthony Huddart, David Paul Dearnaley, Chris Parker; The Institute of Cancer Research, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom; The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom

J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 81)

Значение phi	N	Количество случаев	Медиана времени до назначения терапии, лет (95% CI)	Количество пациентов, не подвергавшихся лечению в 5-летний период, % (95% CI)
До 31,4 (квартиль 1)	94	6	Не оценивалось	95,1 (90,3; 99,9)
31,5-42,9 (квартиль 2)	91	17	11,4 (не оценивалось)	81,6 (72,8; 90,5)
43,0-58,5 (квартиль 3)	93	40	6,4 (4,1; 8,7)	58,9 (48,1; 69,7)
Свыше 58,5 (квартиль 4)	93	52	5,1 (3,2; 7,1)	54,1 (43,7; 64,5)

- » Ведущая организация:
Клиника урологии МГМСУ, консультативно-диагностический центр ГKB № 50, урологические отделения ГKB № 50 г. Москвы
- » **Цель:** оценить клиническую значимость –[2]проПСА и РН1 в популяции российских мужчин с уровнем общего ПСА 2-10 нг/мл в рамках проспективного исследования

Индекс Здоровья Простаты РНІ:
результаты российского исследования

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 РНІ:

результаты российского исследования

Корреляция РНІ со степенью злокачественности РПЖ

РНІ при Глисон 6 – Глисон 7	n	Медиана
Глисон 6	43	39.400
Глисон 7	24	45.490

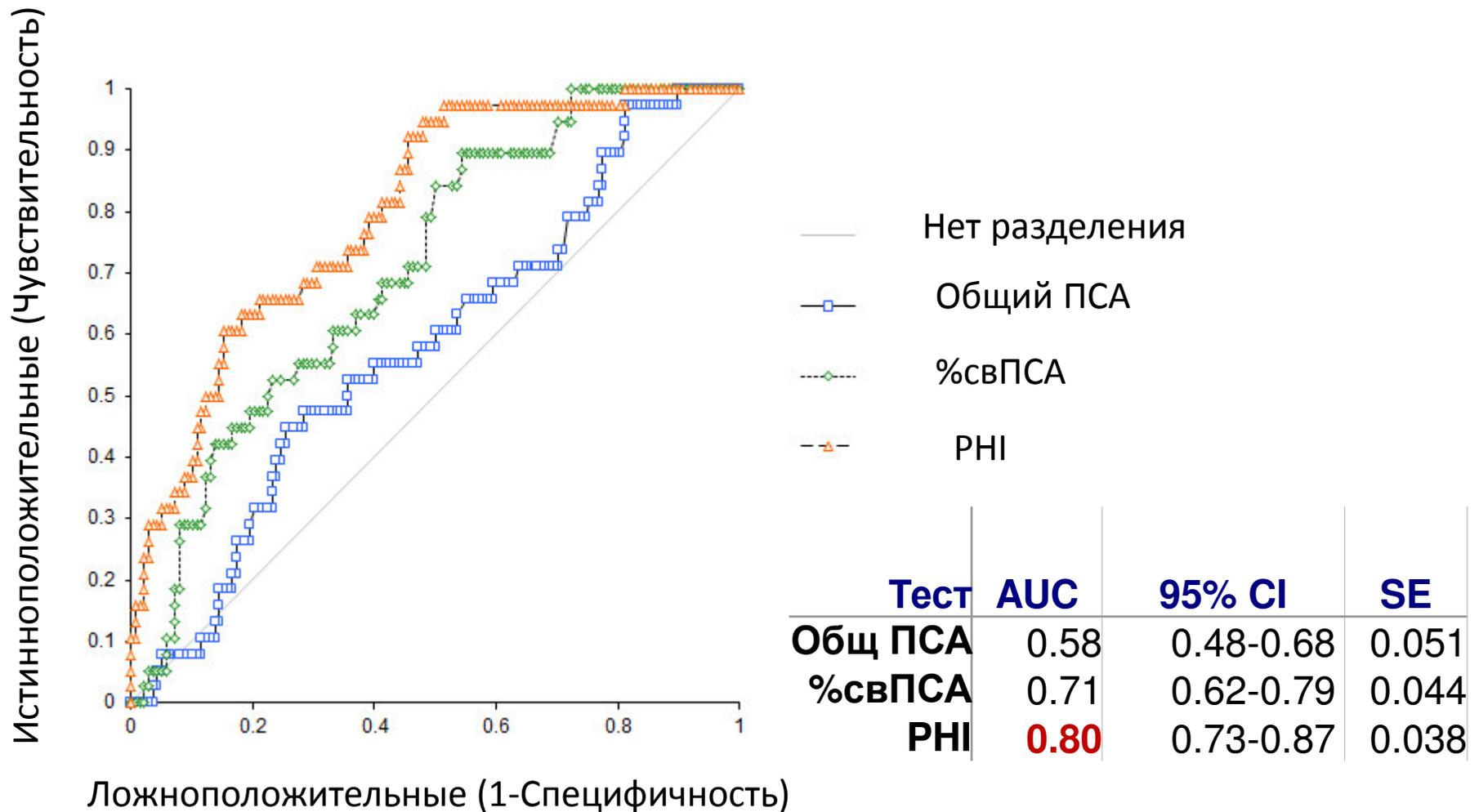
Корреляция РНІ с клинически значимым РПЖ

РНІ при Клинически значим. vs Клинически незначим. РПЖ	n	Медиана
Клинически незначим. РПЖ	30	35.655
Клинически значим. РПЖ	38	47.985

Критерии клинически незначимого РПЖ:

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

PHI – наиболее точный предиктор клинически значимого РПЖ



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	
			Истинноположит. рез-ты	Ложноотриц. рез-ты		Истинноотриц. рез-ты	Ложнополож. рез-ты
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

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

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

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

Клинический случай

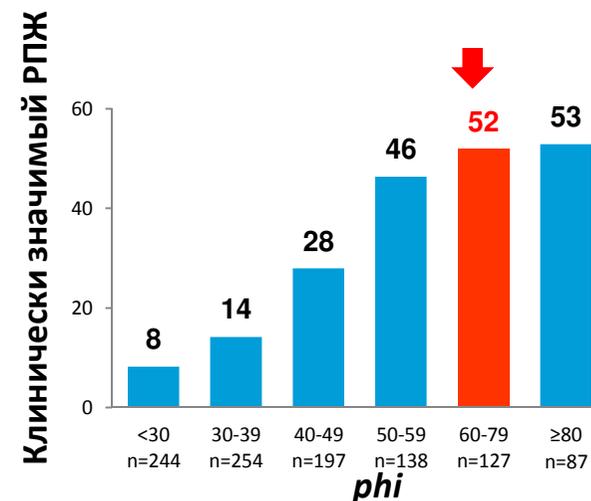
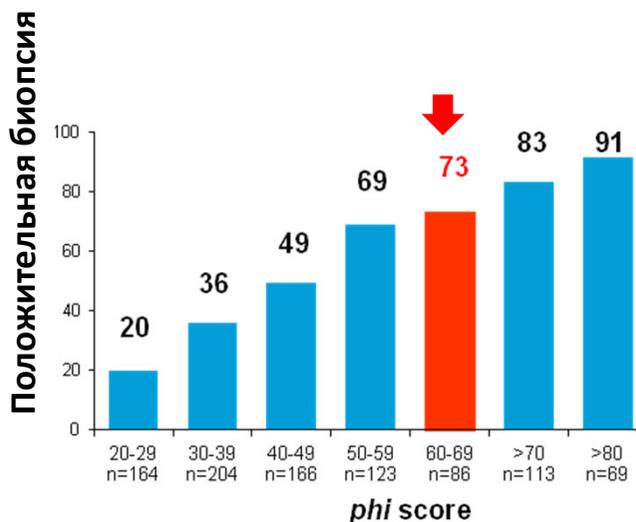


<i>PHI</i> * (Калибровка Hybritech)	Вероятность РПЖ	95% доверительный интервал
0 – 21	8.4 %	1.9 – 16.1 %
21 – 40	21.0 %	17.3 – 24.6%
40+	44.0 %	36.0 – 52.9 %

Пациент 156
 Возраст 56
 ПСА 2,2
 %свПСА 23
PHI 65
 Нет предшествующих биопсий

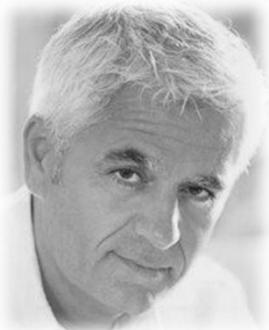
Диагноз:

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



Рекомендации: биопсия

Клинический случай. Россия



Пациент ...
Возраст 62 года
ПСА **1,21**
%свПСА **14**
PHI **49**

Нет предшествующих биопсий

Диагноз:

РПЖ: Глисон 8 (4+4)

<i>PHI</i> * (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 %

Рекомендации: **Рекомендована биопсия**

Рекомендации NCCN

Printed by Anna Ruzhanskaya on 10/23/2014 11:20:31 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2014 Prostate Cancer Early Detection

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

INDICATIONS FOR BIOPSY

DRE suspicious for cancer at any PSA level (category 2B)

PSA >3.0 ng/mL^d

Excess risk based on multiple factors^e (category 2B)

TRUS-guided biopsy

→ [See Management of Biopsy Results \(PROSD-4\)](#)

If TRUS-guided biopsy not performed follow up in 6-12 mo with PSA/DRE. Consider use of percent free PSA, PHI, and/or PCA3 in those with serum PSA between 3 ng/mL and 10 ng/mL^f

Percent free PSA, PHI, or PCA3 in selected patients with serum PSA values between 3 ng/mL and 10 ng/mL^f

TRUS-GUIDED BIOPSY

Initial and Repeat **Extended-pattern biopsy (12 cores)**

- Number of cores:
 - Sextant (6),
 - Lateral peripheral zone (6), and
 - Lesion-directed at palpable nodule or suspicious image
- Anteriorly directed biopsy is not supported in routine biopsy. However, the addition of a transition zone biopsy to an extended biopsy protocol may be considered in a repeat biopsy if PSA is persistently elevated.
- After 2 negative extended TRUS biopsies, prostate cancer is not commonly found at repeat biopsy. Additional imaging (MRI, T2 weighting, and diffusion weighting) may help identify regions of cancer missed on prior biopsies and should be considered in selected cases.
- For high-risk men with negative biopsies, consideration can be given to a saturation biopsy strategy (including transperineal techniques) and/or the use of multiparametric MRI followed by an appropriate biopsy technique based on the results.
- Local anesthesia can decrease pain/discomfort associated with prostate biopsy and should be offered to all patients.

^dThe level of PSA correlates with the risk of prostate cancer. The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) demonstrated that 15% of men with a PSA level of ≤4.0 ng/mL and a normal DRE had prostate cancer diagnosed on end-of-study biopsies. Approximately 30% to 35% of men with serum PSA between 4 to 10 ng/mL will be found to have cancer. Total PSA levels >10 ng/mL confer a greater than 67% likelihood of prostate cancer.

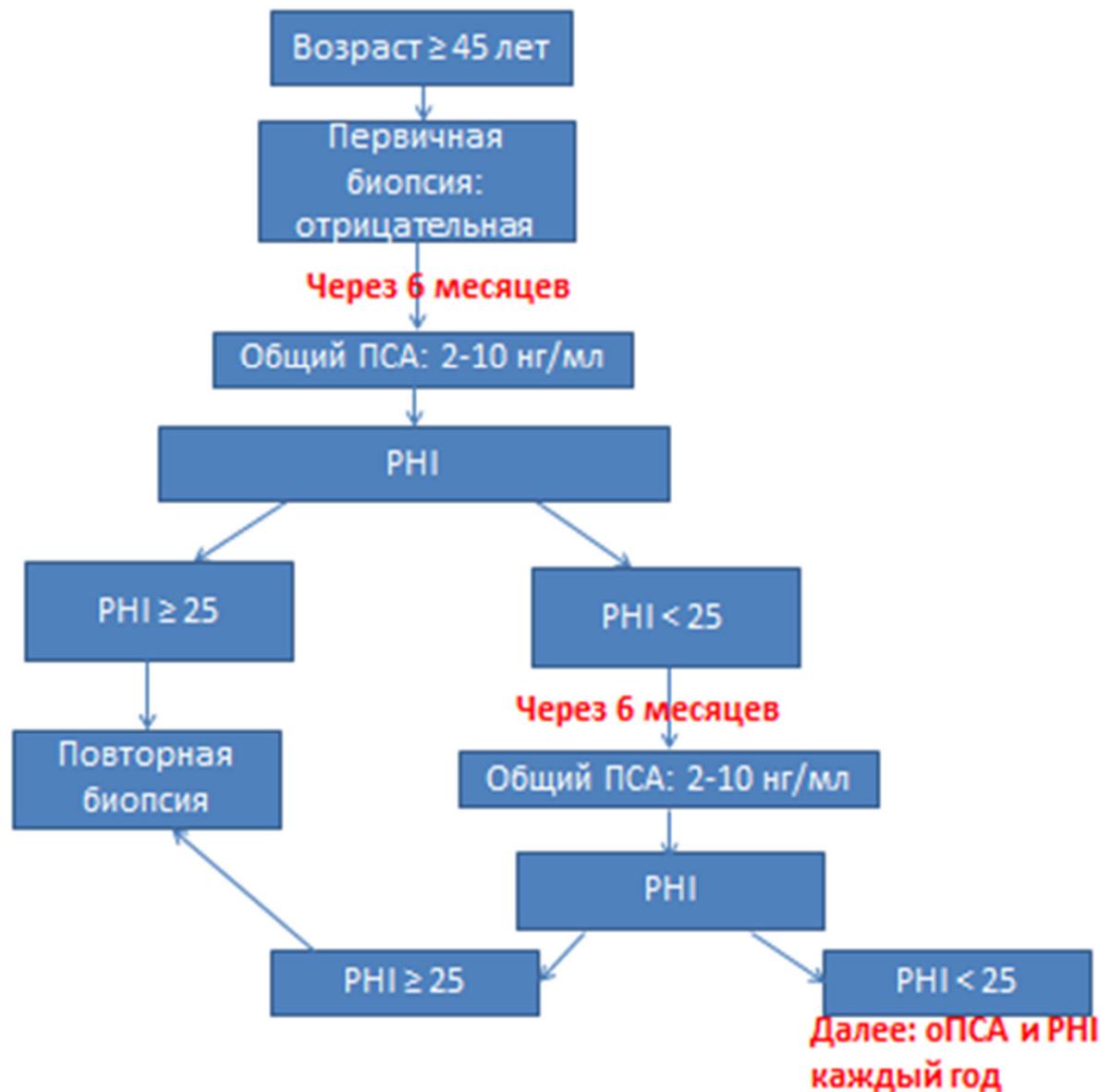
^eMany factors may influence and better inform decisions on biopsy including PSA kinetics and/or velocity. Alternatively, risk calculators could be used in those men similar to cohorts where risk calculators have been developed. These tools combine factors including age, family history, ethnicity, DRE, and PSA to aid in the decision of whom to biopsy. They have not been tested in randomized clinical trials and which cut-point of risk would be associated with a reduction in prostate cancer mortality remains unknown.

^fBiomarkers that improve the specificity of detection are not recommended as first-line screening tests, but are reserved, for the most part, in selecting those who have undergone at least one negative biopsy for a repeat biopsy. However, there may be some patients who meet either PSA or DRE standards for biopsy, but for whom the patients and/or the physician wish to further define the probability of cancer before undergoing biopsy. A PHI >35, percent free PSA <10% and/or PCA3 score >35 are strongly suspicious for prostate cancer.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Алгоритм использования Индекса Здоровья простаты РНІ при повторной биопсии



27 июня 2014г - представление на заседании
профильной комиссии урологов





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 (предопределённой) РПЖ по шкале Глисона.

Включение в формулу индекса РНІ значений трёх маркёров 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 использовались калибраторы Hybritech и B03.

**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ
САРАТОВ 10-12 СЕНТЯБРЯ 2014**

Индекс Здоровья Простаты РНІ:

- 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
- Может быть использован для динамического наблюдения при выявлении клинически незначимого рака

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



egvozdik@beckman.com