

Новый тест isoPSA™ для определения риска развития рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является второй по распространенности причиной злокачественных новообразований у мужчин во всем мире и четвертым наиболее часто встречающимся видом рака в целом [1, 2]. В США и ряде стран Европы (Швеция, Норвегия) РПЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно регистрируется более 1 100 000 новых случаев РПЖ и около 300 000 летальных исходов от данной патологии [3]. Количество заболевших возрастает примерно на 3% каждый год и к 2030 году может увеличиться в 2 раза по сравнению с нынешним. Факторами риска развития РПЖ являются пожилой возраст, семейный анамнез, расовая принадлежность, мутация генов, особенности питания, повышение уровня инсулиноподобного фактора роста. В то же время имеются доказательства, что курение, злоупотребление алкоголем, инфекции, передающиеся половым путем, вазэктомия не оказывают модифицирующего влияния на вероятность возникновения РПЖ.

Для диагностики РПЖ и дальнейшего эффективного лечения используются лабораторные тесты. Наиболее часто применяемые в медицинской практике тесты представлены в таблице.

Простатспецифический антиген (PSA) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 34 кДа, который содержит 237 аминокислот и секретируется эпителиальными клетками предстательной железы для разжижения семенной жидкости. PSA, также известный как калликреин человека 3, относится к семейству протеаз, которые кодируются кластером генов, расположенных в области 300 kb хромосомы 19q13.41. Впервые был описан М. Нага и соавт. [10] как маркер спермы человека для судебно-медицинских экспертиз. Позже было обнаружено, что он присутствует в доброкачественной гиперплазированной и малигнизированной ткани простаты [11]. По данным исследований, проведенных в Мемориальном институте Розуэлла, PSA можно определить в сыворотке крови человека, его концентрация у мужчин с раком предстательной железы повышается [12, 13]. В середине 1980-х годов

появились данные о том, что PSA превосходит по своей диагностической значимости простатическую кислотную фосфатазу при мониторинге РПЖ после лечения [14]. В 1986 г. определение PSA утверждено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в качестве лабораторного теста для наблюдения за пациентами с РПЖ. С начала 1990-х годов в нескольких исследованиях было показано, что уровень PSA сыворотки крови (порог нормальной концентрации 4,0 нг/мл) может быть полезным инструментом для скрининга РПЖ [15-18]. PSA до сих пор остается единственным сывороточным маркером для ранней диагностики онкологических заболеваний [19].

Однако следует отметить, что PSA не является специфичным маркером опухолевого процесса, а его уровень отражает скорее общий объем ткани предстательной железы. Поэтому PSA считается маркером, специфичным для органа, но не специфичным для рака и, следовательно, не может использоваться с целью дифференциальной диагностики РПЖ от доброкачественной гиперплазии

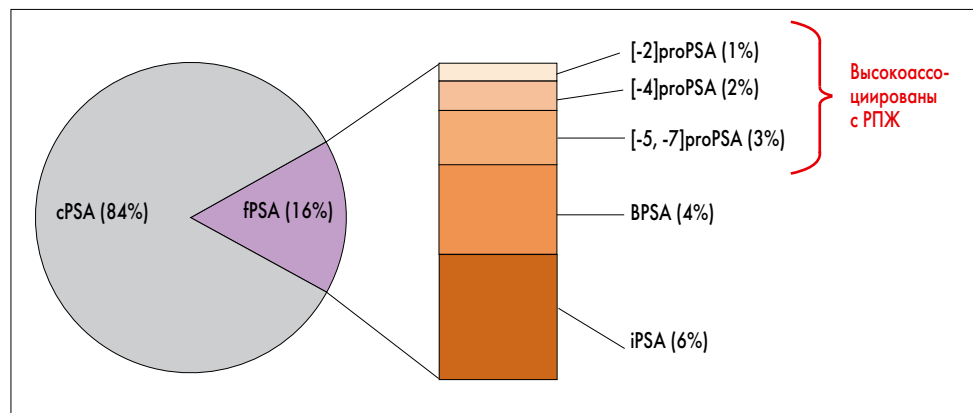


Рис. 2. Разделение свободного PSA на изоформы ([-5, -7]proPSA, [-4]proPSA, [-2]proPSA, BPSA, iPSA) в сыворотке крови при РПЖ с общим уровнем PSA 4-10 нг/мл

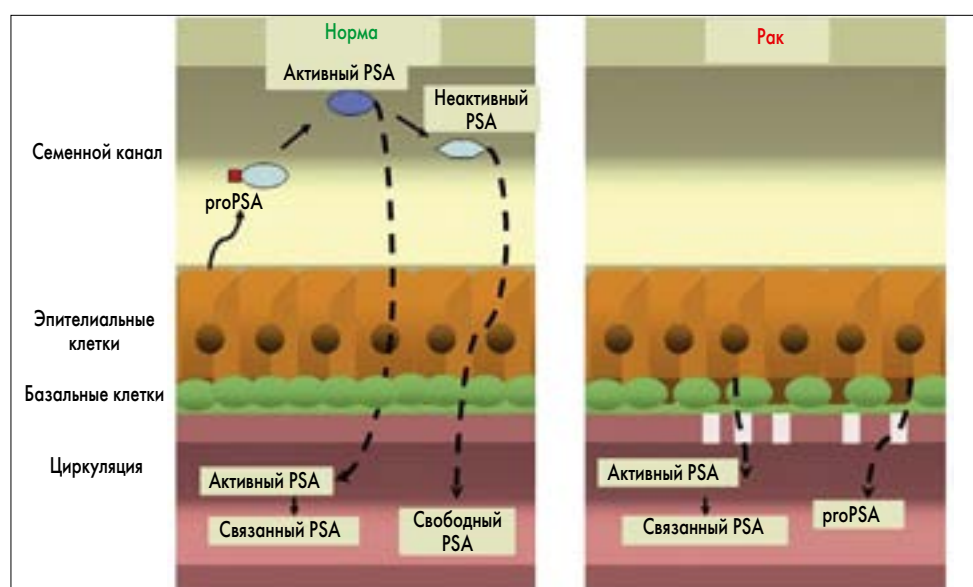


Рис. 3. Модель синтеза PSA в норме и при РПЖ

Тест	Компания-производитель	Материал	Биомаркеры	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
PSA (общий и свободный)	Разные производители	Сыворотка крови	Общий PSA (tPSA), свободный PSA (fPSA)	86	33
PCG-3 (Prostate CAncer Gene 3) [4]	Hologic (США)	Моча	Коэффициент PCG3 и экспрессия PSA	77	57
PHI (Prostate Health Index) – индекс здоровья простаты [5, 6]	Beckman Coulter (США)	Сыворотка крови	Уровни iPSA, fPSA, [-2]proPSA, [-2]proPSA/ fPSA × iPSA	85	45
OPKO 4Kscore [7, 8]	OPKO Health (США)	Сыворотка крови	Уровни iPSA, fPSA, iPSA (интактный PSA), калликреин-связанная пептидаза 2 человека	76	46

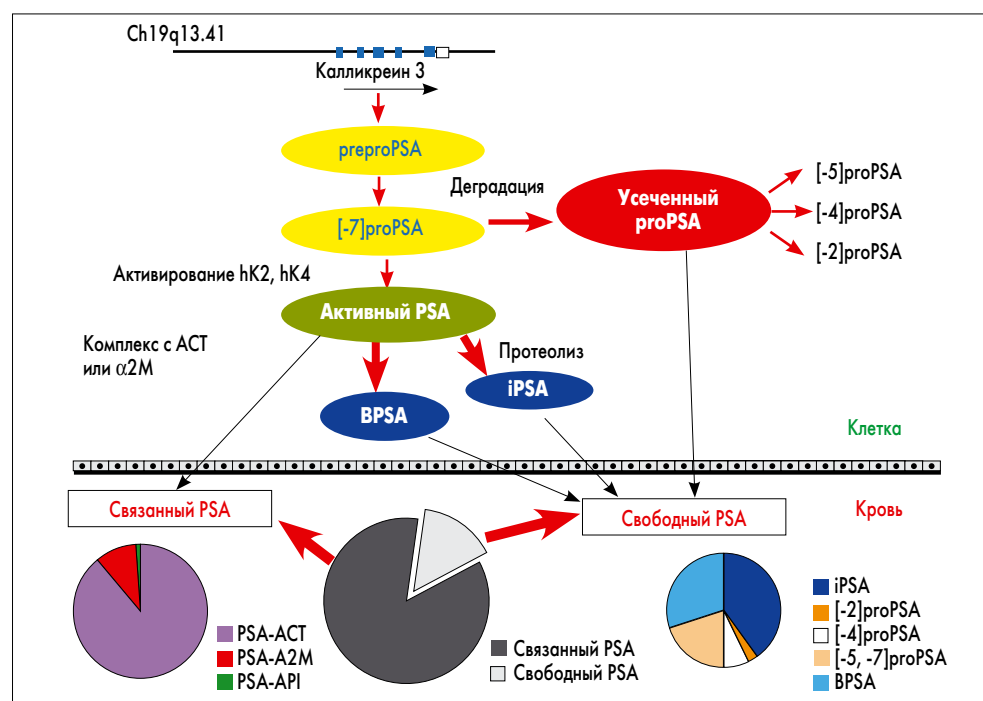


Рис. 1. Синтез PSA и его изоформы

предстательной железы или простатита. Кроме того, повышение уровня PSA может наблюдаться в случае манипуляций с предстательной железой, биопсии предстательной железы, установки мочевого катетера [20, 21].

Был предложен ряд модификаций определения уровня PSA, направленных на улучшение характеристик данного исследования. Для повышения точности диагностики М. Benson и соавт. [22] описали концепцию плотности (PSAD) как отношение концентрации PSA к объему предстательной железы. Расчет изменений уровня PSA во времени впервые предложили Н. Carter и соавт. [23], а соотношение свободного PSA (FreePSA) и его общего уровня (Total PSA) – А. Prestigiacomo и соавт. в 1995 г. [24]. Однако ни одна из предложенных модификаций не способствовала существенному улучшению результатов скрининга.

Изоформы PSA. В сыворотке крови PSA присутствует в нескольких разных формах, которые являются ферментативно неактивными. Эти формы можно классифицировать на две основные категории: комплексный PSA (cPSA) и свободный PSA.

Доля cPSA составляет 60-95% от общего PSA в сыворотке крови. 60-90% cPSA связано с ингибиторами протеазы сыворотки, такими как альфа-1-химотрипсин (PSA-ACT), 10-20% – с альфа-2-макроглобулином (PSA-A2M) и 1-5% – альфа-1-ингибитором протеазы (API; рис. 1).

Доля свободного PSA составляет 5-33% от общего PSA в сыворотке крови. Он состоит из 3 разных форм, каждая из которых является ферментативно неактивной. Одна из них называется предшественником PSA (proPSA), или прекурсором PSA (pPSA). Эта форма имеет тесную связь с раком предстательной железы [25]. Две другие формы – BPSA («доброкачественный» продукт протеолиза нативного зрелого PSA) и iPSA (интактный) – ассоциированы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (рис. 2).

В нормальной секреторной эпителиальной ткани предстательной железы изоформа proPSA секретируется в семенной канал,

после чего образуется активный PSA. После протеолиза активный PSA становится неактивным (iPSA). Фракции активного PSA и iPSA диффундируют в периферический кровоток. При РПЖ происходит потеря базальных клеток, повышение проницаемости базальной мембраны и нарушение нормальной структуры канала. Это приводит к относительному увеличению уровней связанного PSA и proPSA, а также других изоформ PSA в сыворотке крови (рис. 3).

В настоящее время доказано, что proPSA, включая [-5, -7]proPSA, [-2]proPSA, присутствуют в сыворотке крови мужчин с РПЖ [26]. Было показано, что определение концентрации proPSA в сыворотке крови мужчин с РПЖ улучшает специфичность выявления рака. Повышение уровня этой формы PSA очень важно, так как более высокая специфичность означает уменьшение ложноположительных результатов и количества процедур биопсии у мужчин с увеличенным уровнем PSA без РПЖ.

Метод isoPSA. Определение структурных изменений PSA, таких как свободный PSA (означает различия во взаимодействии с альфа-1-антихимотрипсином) и proPSA (специфические изоформы PSA), имеет более высокую диагностическую точность, чем измерение только общего PSA. Однако молекулярная эволюция рака может привести к изменениям структурных изоформ биомаркера у одного и того же пациента и наличию разных изоформ у отдельных пациентов. Поэтому диагностическая точность определения этих структурно измененных белков PSA имеет свои ограничения. Например, отсутствие идеальной чувствительности нового поколения тестов, таких как PHI и 4Kscore, может объясняться тем, что с их помощью измеряют лишь некоторые известные изоформы PSA, которые являются информативными в случае присутствия у данного пациента в данный момент времени. Поскольку множество изоформ PSA невозможно измерить в рутинных лабораторных тестах [27, 28], был предложен новый метод, в основе которого лежит

определение изоформ PSA в конкретном образце.

В 2017 г. E. Klein и соавт. [29] описали первоначальный клинический опыт с использованием isoPSA™, ранее известный как PSA/SIA (Solvent Interaction Analysis) [30] для обнаружения РПЖ. Тест isoPSA™ основан на способности анализа дифференцировать многочисленные структурные изоформы PSA в крови. Тест isoPSA™ выполняли в мультицентровом проспективном исследовании у американских мужчин, которым была показана биопсия простаты на основании клинических критериев.

Первичной конечной точкой исследования была оценка способности isoPSA™ отличать пациентов с раком, подтвержденным биопсией, от пациентов без рака. Оценивалась также точность теста isoPSA™ в дифференцировании высокозлокачественного рака (≥7 баллов по шкале Глисона), менее злокачественного рака (6 баллов по шкале Глисона) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

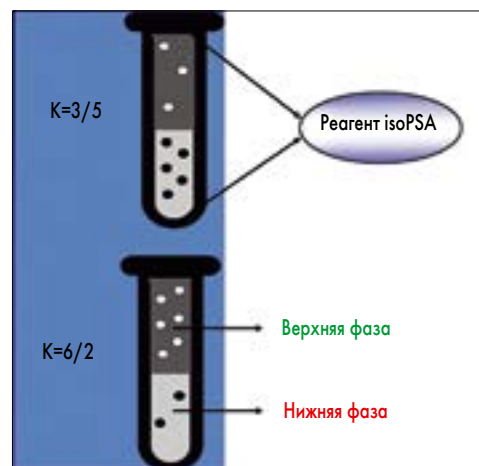


Рис. 4. Измерение концентрации общего и свободного PSA в верхней и нижней фазе для дифференцирования структурных изоформ PSA в крови

Методика лабораторного исследования isoPSA™. Новый тест isoPSA™ основан на использовании запатентованного растворителя на водной основе для обнаружения изменений в структуре изоформ PSA. При проведении теста образцы плазмы крови добавляют в пробирки с реагентом isoPSA™. Далее пробирки встряхивают и центрифугируют. Процедура измерения состоит из двух этапов:

1. Разделение образцов плазмы крови в двухфазной системе (реагент isoPSA™ RUO, Cleveland Diagnostics, Inc.).
2. Измерение концентрации свободного и общего PSA в каждой из двух фаз (соответственно верхняя и нижняя фазы) с применением метода ELISA (рис. 4).

После измерения концентрации свободного и общего PSA определяется параметр K, который рассчитывается следующим образом:

$$K = \frac{[\text{общ. PSA}]_{\text{нижняя фаза}} - [\text{своб. PSA}]_{\text{нижняя фаза}}}{[\text{общ. PSA}]_{\text{верхняя фаза}} - [\text{своб. PSA}]_{\text{верхняя фаза}}} = \frac{[\text{комплекс PSA}]_{\text{нижняя фаза}}}{[\text{комплекс PSA}]_{\text{верхняя фаза}}}$$

Показатель K является метрическим коэффициентом и не связан непосредственно с соответствующим уровнем PSA в сыворотке крови за исключением того, что K и концентрация PSA увеличены при раке. Параметр K может использоваться непосредственно для

классификации пациентов путем бинарного анализа (например, рак присутствует или отсутствует) или при преобразовании логистической регрессии в индивидуальный возможный риск для пациента. K — это уникальный структурный индекс, который обеспечивает ортогональную информацию, независимую от уровня экспрессии абсолютного уровня PSA в сыворотке крови и может использоваться отдельно или в сочетании с другими параметрами в вероятностных моделях, основанных на одном и том же базовом анализе isoPSA™.

Так, в многомерной модели для пациентов с РПЖ (≥7 баллов по шкале Глисона) и с доброкачественной гиперплазией (6 баллов по шкале Глисона) при использовании вероятностного параметра (KP) была идентифицирована когорта пациентов с очень низкой вероятностью рака (KP <15%). В этой же модели KP >64% идентифицирована вторая группа пациентов с высоким риском развития РПЖ. Для промежуточной группы с 15% < KP <64%, результаты показывают, что при применении теста isoPSA™ можно значительно снизить частоту ненужных биопсий почти на 50% (рис. 5).

Выводы

PSA не является специфичным маркером опухолевого процесса, а его уровень отражает общий объем ткани предстательной железы.

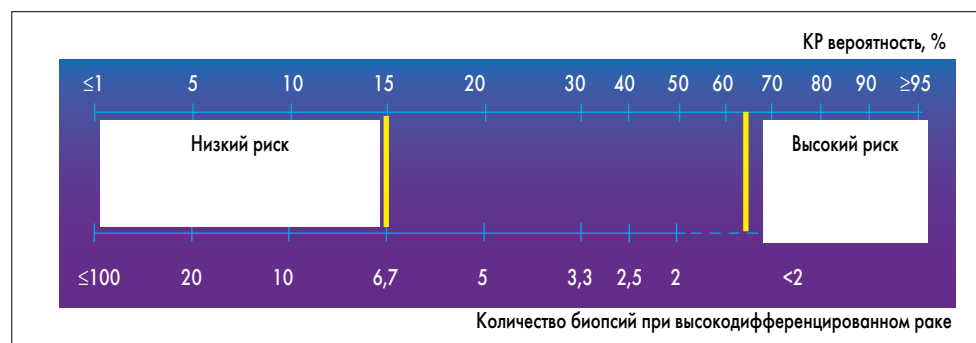


Рис. 5. Вероятностная клиническая интерпретация риска развития РПЖ с помощью теста isoPSA™

Концентрация PSA увеличивается не только при онкологическом поражении предстательной железы, но и при многих других физиологических и патологических состояниях. Статистические данные свидетельствуют о низкой выявляемости РПЖ на начальных стадиях. Имеющиеся в настоящее время биомаркеры РПЖ основаны на корреляции между их концентрацией в сыворотке крови/моче (белок или мРНК) с наличием или отсутствием заболевания. Такая клиническая информация, как объем предстательной железы и данные пальцевого ректального исследования, используются дополнительно с целью улучшения диагностической эффективности этих тестов. Однако клиническая польза этих тестов ограничивается тем, что на концентрацию биомаркеров всегда будут влиять физиологические процессы, не связанные с раком (например, воспаление или относительно низкая специфичность к фенотипу рака). Кроме того, гистологическая гетерогенность РПЖ обычно ограничивает чувствительность тестов при применении только одного биомаркера, исключая при этом другие, которые могут указывать на наличие патологии. Преимущество теста isoPSA™ заключается в том, что при его помощи можно определить все изоформы PSA в одном анализе, а результаты не зависят от уровня общего PSA. При получении уникального метрического параметра K можно четко различать структурные изменения белка PSA, что в дальнейшем коррелирует с наличием или отсутствием рака. Тест isoPSA™ может иметь весомое значение в таких важных клинических вопросах, как дальнейшее наблюдение за пациентами после лечения. Методология, используемая в анализе isoPSA™, представляет собой значительный отход от традиционных способов определения биомаркеров в крови и может быть применима для повышения диагностической ценности других биомаркеров рака.

Список литературы находится в редакции.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com