

УДК 616.65-006.

НОВЫЙ СПОСОБ ИММУНОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

© 2006 В.А. Соловов²

Определение концентрации простатического специфического антигена в сыворотке крови является наиболее эффективным лабораторным методом ранней и дифференциальной диагностики рака предстательной железы. В статье проанализированы результаты диагностики рака предстательной железы с помощью определения концентраций различных изоформ ПСА. Описан новый способ диагностики РПЖ с помощью определения плотности свободной фракции ПСА.

Введение

В настоящее время определение концентрации изоформ простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови является наиболее эффективным лабораторным методом ранней и дифференциальной диагностики рака предстательной железы [1–3].

1. Материалы и методы

Для определения диагностической эффективности различных форм ПСА были обследованы 151 мужчина в возрасте от 49 до 85 лет. Из них 62 (41,1%) больных раком простаты (РПЖ), 62 (41,1%) пациента с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ), а также здоровых — 27 (17,8%) мужчин в возрасте от 41 до 62 лет. Всем пациентам было проведено трансректальное ультразвуковое исследование с мультифокальной биопсией, определены концентрации общего и сводного ПСА в сыворотке крови. Биопсию не проводили в контрольной группе.

¹Представлена доктором медицинских наук профессором И.Г. Кретовой.

²Соловов Вячеслав Александрович (samarasdc@yahoo.com), Самарский диагностический центр, 443093, Россия, г. Самара, ул. Мяги, 7а

2. Полученные результаты и обсуждение

Для дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ нами предложен способ определения плотности свободной фракции ПСА (f-ПСА-d) — патент РФ №2259163 от 27.08.2005 года.

Способ дифференциальной диагностики злокачественных опухолей предстательной железы, заключающийся в определении уровня сывороточного общего ПСА (t-ПСА), отличается тем, что дополнительно определяют содержание плотности свободной фракции ПСА в крови больного. Исследования показали, что значения f-ПСА-d выше 0,035 нг/мл/см³ характерны для рака, а ниже этой величины — для доброкачественных изменений простаты.

Средние значения f-ПСА-d составили в контрольной группе 0,025±0,008 нг/мл/см³, у пациентов с доброкачественной гиперплазией 0,026±0,002 нг/мл/см³ и у больных раком простаты 1,13±0,03 нг/мл/см³ соответственно ($p = 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение групп пациентов по уровню f-ПСА-d

Группы пациентов	Кол-во	f-ПСА-d, нг/мл/см ³	Значение медианы	Процент- ли (5-95)
РПЖ	62	0,13	0,051	0,009-0,539
ДГПЖ	62	0,026	0,022	0,006-0,68
Контроль	27	0,025	0,012	0,003-0,110

Средний уровень f-ПСА-d у пациентов с ДГПЖ составил 0,026±0,03 нг/мл/см³, при сочетании доброкачественной гиперплазии с простатической интраэпителиальной неоплазией — 0,024±0,002 нг/мл/см³. Показатель f-ПСА-d у больных раком простаты различался в зависимости от степени гистоморфологической градации по шкале Глисона. У пациентов с суммой Глисона до 5 значение f-ПСА-d равнялось 0,08±0,02, с показателем 5–6 — 0,09±0,02 и более 7 — 0,22±0,08 нг/мл/см³ соответственно. Все ложноотрицательные результаты в группе РПЖ были отмечены в диапазоне t-ПСА от 0 до 4 нг/мл, при этом все опухоли были с суммой Глисона более 7.

У больных ДГПЖ в 27,3% уровень f-ПСА-d превышал рекомендуемый показатель нормы, при сочетании доброкачественной гиперплазии с простатической интраэпителиальной неоплазией в 18,4%.

Показатель f-ПСА-d был ниже дискриминационного в 41,2% рака простаты с суммой Глисона до 5, в 26,3% с показателем 5–6 и в 20% более 7.

Средние значения f-ПСА-d у больных раком предстательной железы были в 5 и 5,2 раза выше, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией и чем в контрольной группе соответственно.

Полученные данные показали недостаточно высокую чувствительность

(59%) определения уровня f-ПСА-d для диагностики РПЖ, в то же время специфичность (85%) и диагностическая точность (72%) оказались высокими (табл.2).

Таблица 2

**Диагностическая эффективность теста по f-ПСА-d
в выявлении РПЖ**

Диагностические характеристики теста	Значение %
1.Предсказуемая ценность положительного теста	80
2.Чувствительность теста	59
3.Предсказуемая ценность отрицательного теста	68
4.Специфичность	85
5.Диагностическая точность	72

Примечание: ложноположительных результатов — 7,3%, ложноотрицательных — 20,4%.

Таким образом, результаты исследования указывают на то, что f-ПСА-d позволял эффективно проводить дифференциальную диагностику рака простаты. Следует отметить, что показатель f-ПСА-d наиболее результативен в диапазоне ПСА выше 4 нг/мл.

Полученные результаты легли в основу разработки способа дифференциальной диагностики рака простаты путем определения уровня t-ПСА и f-ПСА-d.

Точность диагностического метода может быть оценена лишь в контролируемом исследовании следующей структуры:

- группа больных подвергается двум диагностическим исследованиям — новому (определение f-ПСА-d) и тому, который на момент исследования является "золотым стандартом" диагностики (гистологическое исследование образцов ткани предстательной железы, полученных при мультифокальной биопсии);

- оба диагностических метода используются независимо, т.е. результаты одного метода неизвестны в момент применения другого метода;

- каждый из методов дает положительное или отрицательное заключение (наличие или отсутствие рака предстательной железы). Поскольку результатом нашего диагностического теста являлся количественный признак (концентрация f-ПСА-d), то было необходимо найти оптимальную точку разделения между нормой и патологией. Естественно, что лучшим является сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности. Однако большему значению специфичности соответствует меньшее значение чувствительности и наоборот. Поэтому в нашем исследовании определялись операционные характеристики диагностического теста для разных точек разделения. После получения этих данных нами была построена характеристическая кривая (ROC).

Таким образом, исходя из графика, оптимальным значением f-ПСА-d явилась концентрация, равная $0,035 \text{ нг/мл/см}^3$ (см. рисунок).

Точка, наиболее близкая к перегибу графика, считается соответствующей оптимальному соотношению чувствительности и специфичности.

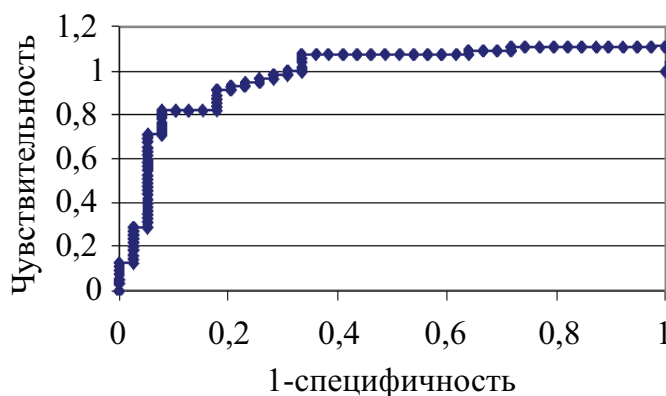


Рис. Характеристическая кривая для f-ПСА-d

Разработанный способ диагностики злокачественных опухолей предстательной железы может быть использован для повышения эффективности дифференциальной диагностики рака простаты. При раке простаты уровень плотности свободной фракции ПСА выше $0,035 \text{ нг/мл/см}^3$, а при доброкачественных изменениях ниже.

Мы предприняли попытку определить, могут ли использоваться методы определения различных модификаций ПСА в сыворотке крови для снижения числа пациентов, направляемых на биопсию, при которой выявляются только доброкачественные опухоли. Если бы биопсия выполнялась только для пациентов с уровнем ПСА в сыворотке крови выше $4,0 \text{ нг/мл}$, 88 пациентов из 124 пришлось бы подвергать биопсии. Это бы уменьшило количество процедур биопсии на 36, но были бы не определены 6 (9,6%) из 62 раковых опухолей. С другой стороны, 30 пациентам (24,1%) была проведена ненужная биопсия. Подобные показатели и значения диагностических характеристик были рассчитаны для всех изоформ ПСА (табл. 3).

Данные, приведенные в табл. 3, указывают на то, что наибольшее количество пропущенных злокачественных новообразований простаты было при употреблении показателя f/t-ПСА — 36,2%, наименьшее — при сочетании t-ПСА+f-ПСА-d — 6,6%. С другой стороны, при использовании показателя t-ПСА было проведено максимальное количество ненужных биопсий — 21,4%, минимальное — при сочетании t-ПСА+f-ПСА-d — 9,2%. Таким образом, наиболее эффективным для выявления рака простаты и снижения количества ненужных биопсий является определение t-ПСА в сочетании с f-ПСА-d. Были рассчитаны диагностические характеристики для изоформ ПСА, а также их сочетаний (табл. 4).

Таблица 3

**Количество пропущенных РПЖ и ненужных биопсий
в зависимости от определения различных модификаций ПСА**

Используемый показатель	Кол-во ненужных биопсий, %	Кол-во пропущенных раков, %
t-ПСА	24,1	9,6
f/t-ПСА	17,8	36,2
ПСА-d	18,1	17,2
f-ПСА-d	9	20,0
t-ПСА+f-ПСА-d	9,2	6,6

Анализируя таблицу, обращает на себя внимание тот факт, что, имея самую высокую специфичность (87%), определение показателей t-ПСА+f-ПСА-d обладало при этом максимальной чувствительностью (92%). Диагностическая точность (89%) предложенного способа диагностики также превосходила все традиционные методики определения различных изоформ ПСА.

Таким образом, анализ наших наблюдений убеждает в том, что достоверно поставить диагноз рака простаты на основании определения концентраций изоформ ПСА без морфологического подтверждения диагноза невозможно. Высокий уровень ПСА у пациентов с распространенным раком простаты ясно отражает большое количество опухолевых клеток. Однако в отличие от ранних стадий, где ПСА возрастает за счет разрушения нормальной структуры железы, это увеличение сравнимо с нормальной вариабельностью антигена в популяции.

Между тем определение дискриминационных концентраций различных изоформ ПСА, характерных для рака простаты, необходимо для отбора больных, которым этот диагноз следовало либо подтвердить, либо исклю-

Таблица 4

**Диагностическая эффективность определения различных форм
ПСА в выявлении рака предстательной железы**

Диагностический показатель	t-ПСА	f/t-ПСА	ПСА-d	f-ПСА-d	t-ПСА+f-ПСА-d
1.Предсказуемая ценность положительного теста	64	70	73	80	85
2.Чувствительность теста	90	65	82	59	92
3.Предсказуемая ценность отрицательного теста	84	70	80	68	93
4.Специфичность	50	75	71	85	87
5.Диагностическая точность	70	70	76	72	89

чить путем прицельной и секстантной трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем.

Заключение

Резюмируя изложенное, следует отметить, что наиболее эффективным в выявлении злокачественных новообразований предстательной железы является предложенный способ диагностики, при котором определяются показатели t-ПСА и f-ПСА-d.

Литература

- [1] Serum prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen / W.J.Catalona [et al.] // J Urol. 2004. Vol. 171. P. 2239–44.
- [2] Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging / W.J.Catalona [et al.] // Urology. 2002. Vol. 56. P. 255–260.
- [3] PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. / B.Djavan[et al.] //Urology. 1999. Vol. 54. P. 517–522.

Поступила в редакцию 22/III/2006;
в окончательном варианте — 22/III/2006.

NEW IMMUNOCHEMISTRY METHOD FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSTIC³

© 2006 V.A.Solovov⁴

Determination of the prostate-specific antigen (PSA) concentration in blood serum is the most effective laboratory method of the early and differential prostate cancer (PCA) diagnostic. In the paper the results of prostate cancer diagnostic are analyzed by the aid of determination of different PSA isoforms concentrations. A new method of PCA detection with the help of defining the PSA free fraction density is described.

Paper received 22/III/2006.

Paper accepted 22/III/2006.

³Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. I.G.Kretova.

⁴Solovov Vyacheslav Alexandrovich (samarasdc@yahoo.com), Samara Diagnostic Center, Samara, 443093, Russia.