

Изучение корреляций различных форм простатспецифического антигена и клинко-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы

Н.С. Сергеева^{1,2}, Т.Е. Скачкова², Б.Я. Алексеев¹, Н.В. Маршутина¹, А.Д. Каприн¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Татьяна Евгеньевна Скачкова adora.wh@gmail.com

В сыворотке крови 226 первичных больных раком предстательной железы (РПЖ) с исходным уровнем общего простатспецифического антигена (общПСА) < 30,0 нг/мл исследованы уровни свободного ПСА (свПСА), [-2]проПСА, высчитаны % свПСА, %[-2]проПСА и индекс здоровья простаты (ИЗП). Полученные данные сопоставлены со стадией опухолевого процесса (pTNM) и степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона (индекс Глисона) в соответствии с послеоперационным гистологическим заключением. Показано, что наилучшими дифференцирующими свойствами (pT2c/pT3a/pT3b; локализованный индолентный РПЖ / локализованный агрессивный РПЖ / местно-распространенный РПЖ / РПЖ с регионарными метастазами; индекс Глисона 5–6 / индекс Глисона 7 (3+4) / индекс Глисона 7 (4+3)) обладает ИЗП.

Ключевые слова: индолентный и агрессивный рак предстательной железы, простатспецифический антиген (ПСА), изоформы ПСА, общий ПСА, свободный ПСА, [-2]проПСА, дифференцирующие свойства, индекс Глисона, индекс здоровья простаты

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-89-95

Investigation of correlations between different prostate-specific antigen forms and clinical and morphological characteristics of a tumor process in patients with prostate cancer

N.S. Sergeeva^{1,2}, T.E. Skachkova², B.Ya. Alekseev¹, N.V. Marshutina¹, A.D. Kaprin¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Serum samples from 226 primary patients with prostate cancer (PC) and a baseline total prostate-specific antigen (t-PSA) of < 30.0 ng/ml were used to investigate f-PSA and [-2]proPSA levels and to calculate f-PSA%, [-2]proPSA%, and prostate health index (PHI). The findings were compared with cancer stage (pTNM) and Gleason grade (Gleason index) in accordance with a postoperative histological report. PHI was shown to have the best differentiating properties (pT2c/pT3a/pT3b; localized indolent PC / localized aggressive PC / locally advanced PC / PC with regional metastases; Gleason score 5-6 / Gleason score 7 (3+4) / Gleason score 7 (4+3)).

Key words: indolent and aggressive prostate cancer, prostate-specific antigen (PSA), PSA isoforms, total PSA, free PSA, [-2]proPSA, differentiating properties, Gleason index, prostate health index

Актуальность проблемы. Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее актуальных проблем в онкоурологической практике. Показатели заболеваемости и смертности от этой патологии продолжают увеличиваться во всем мире. Так, в России по стандартизированным показателям на 100 тыс. мужского населения заболеваемость РПЖ возросла за 10 лет с 16,5 % в 2003 г. до 35,9 % в 2013 г. [1].

В последние 20 лет в лабораторной диагностике и мониторинге больных РПЖ важное место занимает

определение сывороточного уровня общего простатического специфического антигена (общПСА). Однако у лиц с уровнями общПСА в диапазоне 2,5–10,0 нг/мл («серая зона») и нормальными данными пальцевого ректального исследования существуют трудности при дифференциальной диагностике РПЖ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для их преодоления в клиническую практику были введены такие показатели, как плотность ПСА, скорость его нарастания за год и доля свободного ПСА

(%свПСА), т. е. отношения свПСА к общПСА, которое снижается при РПЖ. Однако использование указанных подходов также далеко не всегда позволяет достигнуть требуемой специфичности и чувствительности в лабораторной диагностике [2].

Несколько лет назад был разработан тест для определения 1 из 4 известных в настоящее время предшественников ПСА, который содержит пролидерный пептид из 2 аминокислотных остатков – [-2]проПСА [3]. Показано, что изоформа [-2]проПСА наиболее устойчива к активации калликреиноподобной пептидазой [4], а ее концентрация выше в клетках РПЖ, чем при доброкачественных состояниях [5]. Профермент [-2]проПСА рассматривается в качестве нового дополнительного маркера для раннего выявления РПЖ, так как установлено, что его уровни коррелируют со стадией и объемом опухоли [5]. На базе измерений общПСА, свПСА и [-2]проПСА были разработаны 2 расчетных параметра: %[-2]проПСА и индекс здоровья простаты (ИЗП) [6, 7]. В ряде исследований показана значимость этих параметров для уточняющей диагностики РПЖ у больных с уровнями общПСА в диапазоне значений 2,5–10,0 нг/мл [6–8].

Разделение ранних форм РПЖ по степени агрессивности на этапе диагностики также является клинически и социально значимой задачей в связи с существующей проблемой получения избыточного лечения в большом проценте случаев пациентами с индолентными формами РПЖ, а также неадекватным объемом оперативного вмешательства в случаях недооценки степени агрессивности опухолевого процесса. С этих позиций представляется перспективным изучение возможностей %[-2]проПСА и ИЗП для решения проблемы разграничения агрессивных и индолентных форм РПЖ. Исследования этих показателей в дооперационной диагностике степени распространенности и агрессивности опухолевого процесса являются единичными [9]. В связи с этим изучение [-2]проПСА и ИЗП в указанном направлении является актуальным.

Цель работы – оценка возможности использования разных изоформ ПСА для совершенствования диагностики и дооперационного стадирования РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 226 первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнями ПСА < 30 нг/мл по калибровке WHO (Abbott, ARCHITECT Immunoassay Analyzer), которым в МНИОИ им. П.А. Герцена была выполнена радикальная простатэктомия. Средний возраст пациентов – 62,4 ± 0,45 года (44–84 года). Большую часть больных составили лица в возрасте 51–60 лет – 31,0 % и 61–70 лет – 51,7 % (мужчин ≤ 50 лет оказалось 5,3 %, > 70 лет – 12,0 %). Все пациенты были охарактеризованы по рTNM [10], а также по шкале Глисона (в со-

ответствии с патоморфологическим заключением после простатэктомии).

Доминантную группу составляли пациенты с РПЖ рТ2 (65,0 %), из них рТ2с – 61,1 %. У 1/3 пациентов опухоли соответствовали рТ3 (рТ3а – 17,7 % и рТ3б – 15,5 %) (табл. 1).

В обследованной выборке преобладали пациенты с низкой степенью злокачественности по шкале Глисона (49,1 % с показателем ≤ 6). Индексу Глисона 7 соответствовало 39,8 % случаев. Самой малозначительной была группа с индексом Глисона 8–9 (6,6 %) (табл. 2).

Таблица 1. Распределение пациентов по объему поражения опухолевым процессом предстательной железы (рТ)

Стадия рТ	n (%)
рТ2	147 (65,0)
в том числе:	
рТ2а-б	9 (4,0)
рТ2с	138 (61,1)
рТ3	75 (33,2)
в том числе:	
рТ3а	40 (17,7)
рТ3б	35 (15,5)
рТ4	1 (0,4)
Нет информации	3 (1,3)

Таблица 2. Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли по шкале Глисона

Сумма 2 показателей по шкале Глисона	n (%)
3	1 (0,4)
4	3 (1,3)
5	24 (10,6)
6	83 (36,7)
7, в том числе:	90 (39,8)
– 7 (3+4)	62 (27,4)
– 7 (4+3)	28 (12,4)
8	10 (4,4)
9	5 (2,2)
Нет информации	10 (4,4)

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) оценили хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа Beckman Coulter Access 2 по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны показатели %свПСА, %[-2]проПСА и ИЗП по следующим формулам:

$$\%свПСА = (свПСА \text{ (нг/мл)} / \text{общПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\%[-2]проПСА = ([-2]проПСА \text{ (нг/мл)} / \text{свПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]проПСА}{свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА}}.$$

В работе использовали следующие значения дискриминационных уровней (ДУ): общПСА – 2,5 нг/мл; %свПСА – 25 %; [-2]проПСА – 7,7 нг/мл; %[-2]проПСА – 1,23 %; ИЗП – 24,0 ед. [11]. Следует отметить, что ДУ показателей, учитывающих [-2]проПСА, находятся пока в стадии изучения и уточнения.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 6. При предоставлении средних (по группам) величин маркеров высчитывали ошибку среднего. Достоверность различий (*p*) между клиническими группами больных РПЖ по величине показателей оценивали с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования уровни ПСА и его изоформ проанализировали у больных РПЖ в сопоставлении с объемом поражения предстательной железы (рТ) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в каждой группе пациентов все показатели варьировали в широком интервале значений – от величины, существенно меньшей ДУ, до величин, существенно превышающих ДУ. В то же время при увеличении объема опухолевых масс от рТ2а-б к рТ3в средние уровни возрастали для показателей: общПСА (от $9,8 \pm 1,2$ до $16,3 \pm 1,4$ нг/мл), [-2]проПСА (от $16,6 \pm 2,1$ до $35,5 \pm 3,6$ нг/мл), %[-2]проПСА (от $1,9 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,2$ %) и ИЗП (от $59,1 \pm 9,6$ до $119,1 \pm 10,0$ ед.), а для доли свПСА снижались от $10,3 \pm 1,1$ до $8,2 \pm 0,6$ % для групп в том же порядке. Медианы были близки к средним, и их изменения имели сходную со средними уровнями картину. Различия в средних уровнях всех 5 показателей оказались достоверными между группами больных РПЖ с рТ2с и рТ3а стадиями, а между группами пациентов с рТ3а и рТ3в – для [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП. Выявить достоверные различия между группами рТ2а-б и рТ2с не удалось ни по одному из параметров, что может быть как истинным, так и обусловленным недостаточным объемом выборки пациентов группы рТ2а-б.

В табл. 4 представлены результаты анализа пяти ПСА-ассоциированных параметров у больных РПЖ при разной степени распространенности опухолевого

Таблица 3. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ разных рТ групп

рТ	Параметры	общПСА, нг/мл	%свПСА, %	[-2] проПСА, нг/мл	% [-2] проПСА, %	ИЗП, ед.
рТ2а-б (n = 9)	X ± m	9,8 ± 1,2	10,3 ± 1,1	16,6 ± 2,1	1,9 ± 0,3	59,1 ± 9,6
	Диапазон	(5,9–7,6)	(6,5–15,5)	(7,6–30,8)	(0,8–3,4)	(20,6–108,6)
	Медиана	10,5	9,1	15,9	1,8	60,0
рТ2с (n = 138)	X ± m	9,8 ± 0,5	10,7 ± 0,4	18,7 ± 1,0	2,2 ± 0,1	63,0 ± 2,4
	Диапазон	(1,2–35,5)	(3,8–28,3)	(1,3–70,2)	(0,3–5,1)	(4,7–183,0)
	Медиана	8,1	9,5	16,2	2,1	61,5
	<i>p</i> *	1	0,7968	0,3811	0,3016	0,6925
рТ3а (n = 38)	X ± m	14,6 ± 1,4	8,3 ± 0,6	25,8 ± 2,6	2,6 ± 0,1	91,8 ± 7,1
	Диапазон	(0,7–34,8)	(3,0–20,8)	(3,1–74,9)	(0,9–5,1)	(18,1–252,1)
	Медиана	12,9	7,4	24,0	2,6	86,3
	<i>p</i> **	0,0019	0,0012	0,0112	0,0122	0,0002
рТ3б (n = 35)	X ± m	16,3 ± 1,4	8,2 ± 0,6	35,5 ± 3,6	3,2 ± 0,2	119,1 ± 10,0
	Диапазон	(0,5–36,6)	(3,1–22,3)	(2,3–90,7)	(1,7–6,6)	(19,6–339,5)
	Медиана	16,0	7,2	27,8	2,7	106,4
	<i>p</i> ***	0,3833	0,9054	0,0323	0,0193	0,0295

Примечание. Критерий значимости *p* между группами: * рТ2с по отношению к рТ2а-б; ** рТ3а по отношению к рТ2с; *** рТ3б по отношению к рТ3а.

процесса. Установлено, что значения средних уровней для всех показателей превышают соответствующие ДУ во всех клинических группах. В ряду локализованный РПЖ – местно-распространенный РПЖ – РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах наблюдался рост средних уровней показателей общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП и уменьшение доли свПСА. Характер изменения медиан 5 изученных показателей был сходным с таковым для средних уровней. По средним уровням все 5 показателей достоверно различались у больных с локализованным и местно-распространенным РПЖ (табл. 4). В то же время достоверные различия между группами больных с местно-распространенным и РПЖ с регионарными метастазами обнаружены только для [-2]проПСА и учитывающих его показателей: %[-2]проПСА и ИЗП (см. табл. 4).

Кроме того, нами был проведен анализ кратности превышения ДУ для всех 5 показателей ПСА в клинических группах с разной распространенностью опухолевого процесса (см. рисунок).

Для местно-распространенной и локализованной формы РПЖ наибольшим соотношением кратности превышения ДУ обладали общПСА (5,94 против 3,94, соотношение составляет 1,51) и ИЗП (3,85 против 2,61, соотношение 1,48). Для группы РПЖ с регионарными метастазами и местно-распространенного РПЖ наибольшее соотношение кратности превышения ДУ было обнаружено для [-2]проПСА (5,70 против 3,34, соотношение 1,71), %[-2]проПСА (2,97 против 2,07, соотношение 1,43) и ИЗП (5,63 против 3,85, соотношение 1,46). Таким образом, статистически наилуч-

шими дискриминирующими свойствами между группами местно-распространенной и локализованной формы РПЖ обладал общПСА, а между группами РПЖ с регионарными метастазами и местно-распространенного РПЖ – [-2]проПСА.

Затем у этих же больных 5 показателей ПСА сопоставили со степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона в соответствии с окончательным патоморфологическим заключением (табл. 5).

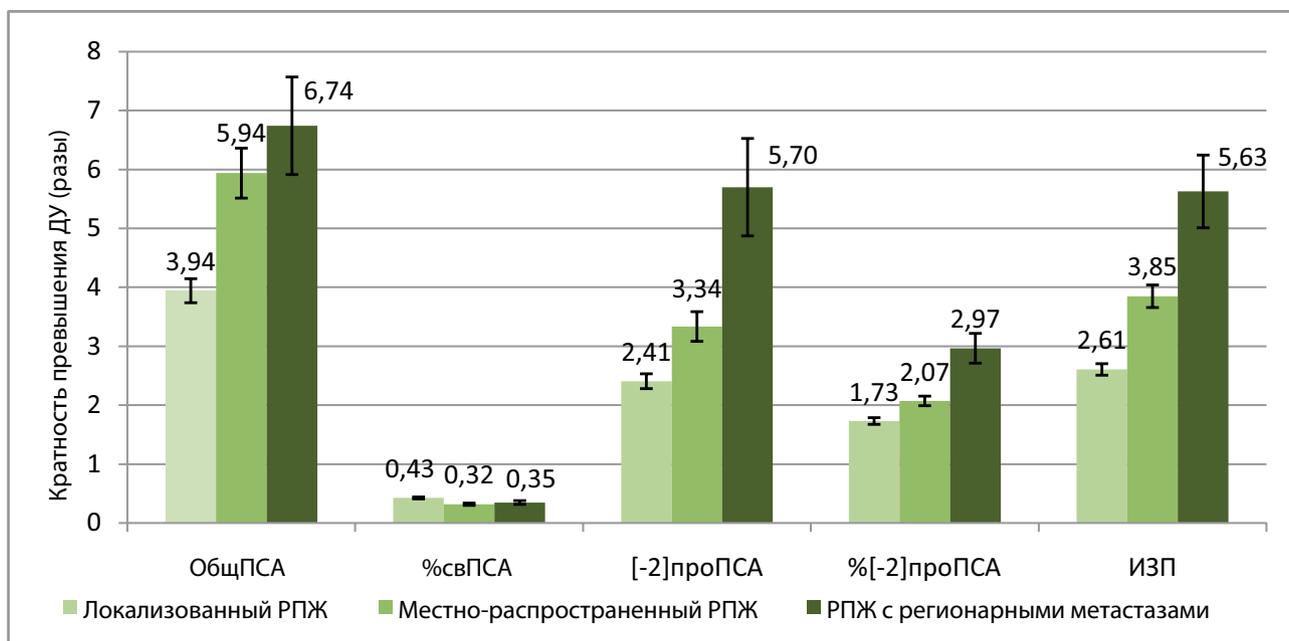
Пациенты были разделены на группы с индексом Глисона 5–6, 7 (3 + 4), 7 (4 + 3) и 8–10. Как видно из табл. 5, в целом существенные различия в средних уровнях и значениях медиан между группами пациентов с более и менее злокачественными формами рака (по шкале Глисона) наблюдались для всех изученных показателей.

Так, средний уровень общПСА возрастал с $10,3 \pm 0,6$ нг/мл при индексе Глисона 5–6 до $17,5 \pm 2,4$ в группе больных РПЖ с индексом 8–10. Такая же зависимость выявлена для [-2]проПСА (от $19,9 \pm 1,26$ до $41,6 \pm 8,4$ пг/мл соответственно). Для доли свПСА была выявлена обратная зависимость: этот показатель снижался с возрастанием индекса Глисона. Для показателей %[-2]проПСА и ИЗП минимальный средний уровень также был характерен для больных РПЖ с индексом Глисона 5–6 (%[-2]проПСА $2,1 \pm 0,1$ % и ИЗП $64,8 \pm 2,9$ ед.), максимальный – для группы 7 (4 + 3) ($3,2 \pm 0,3$ % и $114,6 \pm 12,1$ ед. соответственно). В то же время при индексах Глисона 8–10 уровни этих 2 показателей практически не отличались от таковых при индексе Глисона 7 (4 + 3) ($3,0 \pm 0,3$ % и $112,7 \pm 12,8$ ед. соответственно). Различия в общПСА и ИЗП между

Таблица 4. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ разных клинических групп

Клин. статус	Параметр	общПСА, нг/мл	%свПСА, %	[-2]проПСА, пг/мл	% [-2]проПСА, %	ИЗП, ед.
Локализ. РПЖ (n = 146)	X ± m	9,9 ± 0,5	10,7 ± 0,4	18,5 ± 1,0	2,1 ± 0,1	62,6 ± 2,3
	Диапазон	(1,2–35,5)	(3,8–28,3)	(1,3–70,2)	(0,3–5,1)	(4,7–183,0)
	Медиана	8,1	9,5	16,2	2,0	61,4
Местно-распростр. РПЖ (n = 53)	X ± m	14,9 ± 1,1	8,0 ± 0,5	25,7 ± 1,9	2,6 ± 0,1	92,4 ± 4,6
	Диапазон	(0,5–29,6)	(3,0–20,8)	(2,3–68,3)	(1,2–5,3)	(18,1–154,7)
	Медиана	14,8	7,3	24,3	2,5	95,0
	p*	0,0000	0,0000	0,0012	0,0010	0,0000
РПЖ с регионар. метастазами (n = 24)	X ± m	16,9 ± 2,1	8,7 ± 0,8	43,9 ± 6,4	3,7 ± 0,3	135,1 ± 14,8
	Диапазон	(1,2–36,6)	(4,6–22,3)	(2,3–140,0)	(0,9–6,6)	(19,6–339,5)
	Медиана	15,1	7,9	29,7	3,8	123,3
	p**	0,3898	0,4344	0,0078	0,0014	0,0074

Примечание. Критерий значимости p между группами: *местно-распространенный РПЖ по отношению к локализованному РПЖ; ** РПЖ с регионарными метастазами по отношению к местно-распространенному РПЖ.



Кратность превышения ДУ для различных форм ПСА у больных РПЖ разных клинических групп

Таблица 5. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ при разной степени злокачественности опухоли по шкале Глисона

Индекс Глисона	Параметр	общПС, нг/мл	%свПСА, %	[-2] проПСА, пг/мл	% [-2] проПСА, %	ИЗП, ед.
5–6 (n = 111)	X ± m	10,3 ± 0,6	10,5 ± 0,4	19,9 ± 1,3	2,1 ± 0,1	64,8 ± 2,9
	Диапазон	(1,2–29,6)	(3,1–25,2)	(1,3–70,2)	(0,4–5,1)	(5,2–183,0)
	Медиана	8,3	10,1	16,8	2,0	62,8
7 (3+4) (n = 62)	X ± m	12,5 ± 0,9	9,0 ± 0,6	21,3 ± 1,5	2,4 ± 0,1	79,2 ± 4,6
	Диапазон	(0,5–32,2)	(3,1–28,0)	(2,3–68,3)	(0,9–5,9)	(22,3–196,9)
	Медиана	10,5	7,4	19,9	2,2	74,7
	p*	0,0399	0,0292	0,4546	0,0688	0,0088
7 (4+3) (n = 28)	X ± m	14,9 ± 1,6	8,5 ± 0,7	33,0 ± 4,0	3,2 ± 0,3	114,5 ± 12,1
	Диапазон	(2,3–36,6)	(3,4–18,5)	(3,0–90,7)	(0,7–6,6)	(10,7–339, 4)
	Медиана	12,0	7,8	26,9	2,89	106,0
	p**	0,2074	0,5817	0,0076	0,0133	0,0076
8–10 (n = 15)	X ± m	17,5 ± 2,4	9,6 ± 1,4	41,6 ± 8,4	3,0 ± 0,3	112,7 ± 12,8
	Диапазон	(1,3–35,5)	(3,1–22,3)	(12,5–140,0)	(1,4–5,2)	(57,9–252,1)
	Медиана	16,7	8,0	28,1	2,75	97,4
	p***	0,3663	0,4519	0,3599	0,6964	0,917

Примечание. Критерий значимости p между группами: * 7 (3+4) по отношению к 5–6; ** 7 (4+3) по отношению к 7 (3+4); *** 8–10 по отношению к 7 (4+3).

группами с индексом Глисона 5–6 и 7 (3 + 4) оказались статистически значимыми. Между группами больных с индексами Глисона 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3) достоверные различия были выявлены для изоформы %[-2]проПСА и производных на ее основе: %[-2]проПСА и ИЗП (см. табл. 5). Различия между группами с индексами Глисона 7 (4 + 3) и 8–10 для всех 5 изученных показателей оказались недостоверными.

Далее мы сопоставили уровни 5 изоформ ПСА у больных РПЖ со степенью агрессивности опухолевого процесса (табл. 6). Локализованный РПЖ подразделили на индолентный (стадия рТ2 и индекс Глисона ≤ 6) и агрессивный (стадия рТ2 и индекс Глисона > 6). Все больные с местно-распространенным РПЖ (стадия рТ3) были отнесены к группе агрессивных форм опухолевого процесса.

Прежде всего следует отметить, что в каждой из клинических подгрупп диапазон значений каждого из 5 показателей остался широким – от очень низких до значительно превышающих ДУ.

С нарастанием степени агрессивности опухолевого процесса средние (по группам) величины общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП увеличивались, а %свПСА – уменьшался. Медианы всех изученных показателей были близки к средним (табл. 6). Достоверные различия между локализованными индолентной и агрессивной формами рака были выявлены только для комплексного показателя ИЗП ($p = 0,0497$). Достоверные различия между локализованной и местно-распространенной агрессивными формами выявлены по всем 5 показателям (см. табл. 6).

Заключение

Исследованы общПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП у 226 первичных больных РПЖ. Осуществлен групповой анализ полученных данных. Средние уровни общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП увеличивались, а %свПСА – уменьшались с увеличением распространенности и агрессивности опухолевого процесса и индекса Глисона.

Достоверные различия по средним показателям наблюдались: 1) среди разных рТ групп: между группами рТ2с и рТ3а по всем 5 параметрам, между рТ3а и рТ3б по [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП; 2) среди разных клинических групп: между группами локализованного и местно-распространенного РПЖ по 5 параметрам, между группами местно-распространенного РПЖ и РПЖ с регионарными метастазами – по [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП; 3) среди групп разной степени злокачественности опухоли по шкале Глисона: между группами с индексом 5–6 и 7 (3 + 4) по общПСА, %свПСА и ИЗП, между группами с индексом 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3) – по [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП; 4) для индолентных и агрессивных форм РПЖ: между группами локализованного индолентного и агрессивного РПЖ по ИЗП, а между группами локализованного и местно-распространенного агрессивного РПЖ – по всем 5 параметрам.

Представленная совокупность данных и результаты их статистического анализа дают основания надеяться на возможность на следующем этапе работы, по крайней мере для части больных, с помощью изучения показателей [-2]проПСА и ИЗП перейти от групповых оценок статуса опухолевого процесса к индивидуальным.

Таблица 6. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ при разной степени агрессивности опухолевого процесса

Форма	Параметр	общПСА, нг/мл	%свПСА, %	[-2] проПСА, нг/мл	% [-2] проПСА, %	ИЗП, ед.
Локализ. индол. РПЖ (n = 90)	X ± m	9,2 ± 0,6	11,0 ± 0,5	18,4 ± 1,3	2,1 ± 0,1	59,6 ± 3,0
	Диапазон	(1,2–27,9)	(4,7–25,3)	(1,3–70,2)	(0,4–5,1)	(5,8–183,0)
	Медиана	7,92	10,5	14,47	2,0	57,4
Локализ. агрессив. РПЖ (n = 52)	X ± m	11,1 ± 0,9	9,9 ± 0,7	19,5 ± 1,3	2,2 ± 0,1	69,0 ± 3,7
	Диапазон	(1,2–35,5)	(3,8–28,0)	(3,0–50,3)	(0,7–4,7)	(10,7–134,7)
	Медиана	9,5	8,6	17,0	2,1	69,8
	p*	0,0846	0,1767	0,5665	0,2828	0,0497
Местн. агрессив. РПЖ (n = 53)	X ± m	14,9 ± 1,1	8,0 ± 0,5	25,7 ± 1,9	2,6 ± 0,1	92,4 ± 4,6
	Диапазон	(0,5–29,6)	(3,0–20,8)	(2,3–68,3)	(1,2–5,3)	(18,1–154,7)
	Медиана	14,8	7,3	24,3	2,5	95,0
	p**	0,0091	0,0200	0,0096	0,0463	0,0001

Примечание. Критерий значимости p между группами: * локализованный агрессивный по отношению к локализованному индолентному РПЖ; ** местно-распространенный агрессивный по отношению к локализованному агрессивному РПЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;5:5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. et al. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. *Onkologiya. Jurnal im. P.A. Herzena.* = P.A. Herzen. *Journal of Oncology* 2014;5:5–10. (In Russ.)].
2. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. Успехи молекулярной онкологии 2014;(1):69–81. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2014;(1):69–81. (In Russ.)].
3. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;15; N 61(18):6958–63.
4. Mikolajczyk S.D., Catalona W.J., Evans C.L. et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50(6):1017–25.
5. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z. et al. [-2]ProPSA for prostate cancer detection: an NCI early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180(2):539–43.
6. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multi-Center Study of [-2]Pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and Free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol* 2011;185(5):1650–5.
7. Lazzeri M., Haese A., Taille A. et al. Serum Isoform [S2] proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study. *Eur Urol* 2013;63 (6):986–94.
8. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):717–28.
9. Heidegger I., Klocker H., Steiner E. et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;1–5.
10. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М., 2011. [Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Wittekind K. TNM. Malignant tumour classification. Moscow, 2011. (In Russ.)].
11. Stephan C., Vincendeau S., Houlgatte A. et al. Multicenter evaluation of [-2] proprostate-specific antigen and the prostate health. *Clin Chem* 2013;59(1):306–14.