

РСА3 – истинный онкомаркер рака предстательной железы (обзор литературы)

А.В. Сидоренков, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Контакты: Александр Владимирович Сидоренков avsid-v@mail.ru

Рутинное измерение уровня простатспецифического антигена (ПСА) привело к увеличению количества выполняемых биопсий предстательной железы (ПЖ). Снижение порога возрастных норм ПСА привело, в свою очередь, к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ (к гипердиагностике клинически незначимого рака ПЖ (РПЖ)). В настоящее время только у 35 % пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл удается при биопсии выявлять РПЖ, а у 20–25 % мужчин имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. Очевидно, что ПСА как самостоятельный маркер исчерпал свои диагностические возможности. Описанные в новейшей литературе новые онкомаркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. Наиболее перспективным биомаркером из всего многообразия является РСА3.

РСА3 является лучшим предиктором РПЖ при выполнении первичной либо повторной биопсии ПЖ по сравнению с общим ПСА или другими его производными. Некоторые публикации показали возможность использования индекса РСА3 при планировании первичной либо повторной биопсии ПЖ, с построением номограмм рисков, в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение РСА3 в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшить количество «ненужных» биопсий ПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, РСА3, биопсия предстательной железы, обратная транскрипция, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

PSA3 is a true oncomarker of prostate cancer: a review of literature

A.V. Sidorenkov, D.Yu. Pushkar

Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Ministry of Health of Russia

Routine measurement of prostate-specific antigen (PSA) levels has resulted in the increased number of prostate biopsies. The lower age-related reference values of PSA have in its turn led to the larger number of unnecessary prostate biopsies (to the hyperdiagnosis of clinically insignificant PC). Biopsy can presently identify prostate cancer (PC) in only 35 % of the patients with total PSA level of 4–10 ng/ml and PSA-negative PC in 20–25 %. The diagnostic potentialities of PSA as an independent marker have been obviously exhausted. The new PC oncomarkers described in the latest literature are certain to deserve meticulous attention and investigation. From a variety of oncomarkers, PSA3 is most promising biomarker.

PSA3 versus total PSA or its other derivatives is the best predictor of PC during primary or repeated prostate biopsy. Some publications show that PSA3 may be used to schedule primary or repeated prostate biopsy, by constructing risk nomograms, in conjunction with other individual indicators of a patient's examination, including those with other newest biomarkers for PC. The use of PSA3 in everyday practice may assist in increasing the specificity of PC diagnosis and in reducing the number of unnecessary prostate biopsies.

Key words: prostate cancer, biomarker, PSA3, prostate biopsy, reverse transcription, real-time polymerase chain reaction

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. На сегодняшний день РПЖ занимает 2-е место среди причин смерти от злокачественных заболеваний у мужчин в Европе и в Северной Америке. В России отмечается неуклонный рост числа больных с впервые установленным диагнозом РПЖ и за последние 10 лет заболеваемость РПЖ на 100 тыс. населения возросла на 120,5 % [1].

К сожалению, до сих пор существующие общепринятые методы диагностической визуализации РПЖ, такие как трансректальное ультразвуковое исследова-

ние (ТРУЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза, не способны точно определить стадию заболевания. К базовым методам диагностики и скрининга РПЖ относится также пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определение в сыворотке крови уровня простатспецифического антигена (ПСА) [2, 3]. С началом эры ПСА этот метод зарекомендовал себя как наиболее точный в диагностике, стадировании и осуществлении динамического мониторинга РПЖ. Впоследствии многими исследованиями доказано, что среди мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл РПЖ диагностируется только у каждого 4-го, а частота отрицатель-

ных результатов биопсий составляет 70–80 %. Затем было доказано, что ПСА – это не раковоспецифический маркер, а всего лишь органоспецифический, и его повышение может быть обусловлено другими заболеваниями предстательной железы (ПЖ): доброкачественной гиперплазией ПЖ, острым или хроническим простатитом; повышение возможно после различных манипуляций на ПЖ (ПРИ, массаж ПЖ, ТРУЗИ, эякуляция, острая задержка мочи, недавно перенесенная биопсия ПЖ или другая операция на ПЖ и др.) [4, 5].

Сегодня выделяют несколько форм ПСА, каждой из которых отводят определенную роль в диагностике РПЖ (t-ПСА, f-ПСА, c-ПСА). Довольно широко в настоящее время пользуются такими показателями, как: отношение уровня свободного к общему ПСА – f/t-ПСА (%fPSA), показатель плотности ПСА – ПСА_D, определение скорости прироста ПСА – ПСА_V, время удвоения ПСА – ПСА_DT, нормы общего ПСА с учетом возраста, показатели плотности ПСА переходной зоны – ПСА_T и др. [6–8].

С каждым годом появляется все больше и больше новых онкомаркеров, в том числе и биомаркеров РПЖ. Это обусловлено прежде всего развитием науки, нанотехнологий, молекулярной биологии, генетики. К наиболее многообещающим и изученным относятся: [–2]proPSA (незрелая форма ПСА, или предшественник), PSCA (антиген простатических стволовых клеток), PSP 94 (секретируемый белок ПЖ 94), ECPA и ECPA-2 (ранние антигены РПЖ), uPA/uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1), TMPRESS2:ERG (хи-мерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов TMPRESS2 и ERG), PCA3 (специфический антиген РПЖ 3) [9].

Несмотря на диагностические возможности сегодняшней урологии, с каждым годом увеличивается число пациентов с постоянно повышенным уровнем ПСА, имеющих одну или несколько отрицательных биопсий в анамнезе. В связи с этим очевидна необходимость более детального изучения ПСА, поиска новых чувствительных, специфичных и неинвазивных методов, позволяющих проводить диагностику РПЖ на ранних стадиях развития заболевания. Существует необходимость в увеличении процента положительных биопсий и сокращении количества «ненужных» биопсий, дифференцировке клинически значимого РПЖ от клинически незначимого, необходимость в сокращении числа пациентов, которым показано активное лечение.

Определение

Одним из наиболее перспективных среди предложенных методов ранней неинвазивной диагностики РПЖ являются тест-системы, основанные на количе-

ственном анализе РНК-продукта гена *PCA3*, гиперэкспрессия которого наблюдается при малигнизации тканей ПЖ. Ген *PCA3* был открыт в конце 1990-х годов в ходе сравнения транскриптомов нормальных и злокачественных тканей ПЖ. Дальнейшие исследования показали, что высокий уровень экспрессии *PCA3* строго специфичен для злокачественных опухолей ПЖ и их метастазов, но не для любых нормальных тканей, а также доброкачественных или злокачественных опухолей другого генеза. На основании этих данных было высказано предположение о возможности использования уровня экспрессии гена *PCA3* в качестве биомаркера РПЖ [10]. Ген *PCA3* расположен на хромосоме 9 в районе 9q21–22 и имеет размер 25 тыс. пар нуклеотидов. Ген состоит из 4 экзонов, которые содержат 7 сайтов полиаденилирования. В настоящее время описано несколько альтернативных изоформ зрелой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), транскрибируемой на матрице гена *PCA3*, и почти во всех изоформах отсутствует экзон 2. Наиболее часто в клетках экспрессируются изоформы, содержащие экзоны 1, 3 и 4a либо 4b. Анализ гипотетических полипептидов, кодируемых открытыми рамками считывания мРНК *PCA3*, не выявил гомологий с описанными ранее белками. Все эти данные указывают на то, что *PCA3* относится к некодирующим РНК [11]. Ген *PCA3* гиперэкспрессируется в тканях злокачественных опухолей ПЖ, а РНК-продукт этого гена может присутствовать в моче и эякуляте. В связи с этим количественный анализ РНК *PCA3* в этих биологических жидкостях может быть использован для неинвазивной диагностики РПЖ [10].

История изучения *PCA3*

PCA3 был открыт в конце 1990-х годов в ходе совместной работы 2 исследовательских групп из Университета Рэдбаунд и госпиталя Джона Хопкинса. Сравнив транскриптомы нормальных и злокачественных тканей ПЖ с помощью дифференциального дисплея (DD), они обнаружили мРНК, уровень экспрессии которой в раковых клетках ПЖ более чем в 60 раз превышал уровень экспрессии в нормальных клетках ПЖ. мРНК получила название DD3 (от англ. *differential display clone 3*), а позже – *PCA3* (от англ. *prostate cancer antigen 3*). M.J. Bussemakers считается основоположником и первооткрывателем гена *DD3* [10].

На сегодняшний день предложено 3 поколения таких систем диагностики, основанных на определении содержания мРНК гена *PCA3* в моче или ее клеточном осадке. Полученное значение сопоставляют (нормируют) с числом клеток ПЖ в анализируемом образце, определяемым, в свою очередь, по количеству мРНК гена *KLK3*, кодирующего белок ПСА и экспрессирующегося исключительно в тканях ПЖ [11, 12]. Существующие системы диагностики РПЖ, осно-

ванные на количественном анализе уровня экспрессии *PSA3*, различаются по типу исследуемого материала и по способу оценки количества мРНК *PSA3*. В первой предложенной тест-системе суммарную клеточную РНК выделяют из клеточного осадка мочи, собранного центрифугированием. Полученную РНК используют для реакции обратной транскрипции и последующей полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Затем количество мРНК гена *PSA3* и *KLK3* определяют методом гибридизации продуктов ОТ-ПЦР на специальных микрочипах. Эта система диагностики была апробирована в Голландии в ходе исследования, в котором приняли участие 108 пациентов. Одновременно с анализом экспрессии *PSA3* в данной группе обследованных проводили гистологическое исследование биоптатов ПЖ. Исследование показало, что высокий уровень *PSA3* в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ по результатам биопсии [13].

Метод диагностики РПЖ, разработанный компанией *DiagnoCure Inc.* (Канада) в 2004 г., основан на определении уровня экспрессии *PSA3* и *KLK3* в клеточном осадке с помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени. В ходе проведенного мультицентрового исследования, охватившего 517 пациентов, было показано, что выявление высокого уровня *PSA3* в моче пациента коррелирует с ростом вероятности обнаружения РПЖ, показана высокая специфичность и чувствительность теста [14, 15].

В ноябре 2003 г. компания *Gen-Probe Inc.* (Сан-Диего) получила от *DiagnoCure* эксклюзивные права на диагностику *PSA3* по всему миру. *Gen-Probe* вскоре разработала количественный анализ *PSA3* 3-го поколения – *Progensa*[®]. Отличительной чертой данного теста является определение уровня экспрессии гена *PSA3* не в клеточном осадке, а непосредственно в первой порции мочи после массажа ПЖ, все дальнейшие биохимические процессы также проводятся в той же пробирке, куда первоначально собиралась исследуемая моча. В ходе проведенных в 2006–2008 гг. мультицентровых исследований, охвативших 1343 пациента, J. Groskopf и соавт. (2006), L.S. Marks и соавт. (2007), I.L. Deras и соавт. (2008) и A. Naese и соавт. (2008) [16–19] установили достаточно убедительную корреляцию между оверэкспрессией *PSA3* и РПЖ с чувствительностью теста 57 % и специфичностью 74,52 %. Эта система диагностики в 2007 г. была также апробирована в Голландии в ходе исследования, в котором приняли участие 534 пациента с уровнем ПСА 3–15 нг/мл. Одновременно с определением уровня экспрессии мРНК гена *PSA3* проводили гистологическое исследование ПЖ. Исследование показало, что высокий уровень *PSA3* в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ по результатам биопсии [20].

Условия сбора мочи, ее транспортировка и хранение активно исследовались разными группами ученых. Поскольку число клеток в моче относительно невелико, для увеличения их количества было предложено перед сбором мочи проводить ПРИ с массажем ПЖ. Позже несколько групп исследователей доказали, что такой массаж проводить необязательно, его можно заменить 3 ударами по каждой доле ПЖ, при этом происходит отслоение достаточного для анализа количества клеток, которые попадут в первую порцию мочи пациента. На сегодняшний день доказано, что проведение массажа и его характер не влияют на конечную величину уровня экспрессии *PSA3*, а также чувствительность и специфичность этого метода диагностики, и порядка 80 % образцов мочи, собранных без предварительного массажа ПЖ, являются информативными [21]. Тем не менее производители коммерческих тест-систем рекомендуют собирать биоматериал после массажа ПЖ в виде 3 ударов по каждой ее доле.

PSA3 – независимый предиктор обнаружения РПЖ

Достоверно установлено, что уровень *PSA3* является предиктором обнаружения злокачественной ткани ПЖ при первичной либо повторной биопсии [16, 18, 22, 23]. *PSA3* показал способность быть независимым предиктором РПЖ, использование которого возможно в комплексе с другими факторами риска РПЖ (возраст, уровень общего ПСА, данные ПРИ, объем ПЖ, результаты патогистологического заключения и др.) [24, 25].

M.P. van Gils и соавт. в 2008 г. высказали предположение, что значение индекса *PSA3* может быть ассоциировано с более агрессивным раком. Эта теория предполагает, что клетки агрессивных форм РПЖ изначально более инвазивны и могут легко проходить в просвет канальцев желез, особенно после ПРИ [26]. В некоторых публикациях авторы также описывают корреляцию между уровнем индекса *PSA3* и баллами по системе градации Глисона (индексом Глисона) [18, 22, 27, 28], что, в свою очередь, противоречит данным других публикаций, которые свидетельствуют об отсутствии таких закономерностей [26, 29–31]. M. Auprich и соавт. описывают клиническую ценность *PSA3* как предиктора агрессивности РПЖ, что может иметь важное значение при планировании радикальной простатэктомии (РПЭ) [29]. Некоторыми авторами сделаны выводы о корреляции между уровнем *PSA3* и объемом опухолевого поражения ПЖ по данным патогистологического заключения после РПЭ, прогностической ценности корреляции баллов *PSA3* и клинически незначимого РПЖ [18, 29, 31, 32]. N. van Rooij и соавт. в 2012 г. описывали значительное коррелирующее превышение индекса *PSA3* в группе больных со стадией Т3а–b по сравнению с группой больных, перенесших РПЭ, со стадией Т2а–с [28].

Данные различных публикаций о ценности уровня РСА3 в прогнозировании экстракапсулярного распространения противоречивы [18, 29, 33]. В настоящее время РСА3 не включен в протокол активного наблюдения за больными РПЖ, в связи с этим планируются проспективные исследования в ближайшем будущем [31, 34].

В недавних публикациях описаны номограммы, основанные на РСА3 и других маркерах. Учитывая тот факт, что РСА3 является важным независимым предиктором результатов биопсии, РСА3 был включен в современные предоперационные номограммы [16, 18, 22, 35–37]. На сегодня доступно в последних публикациях 5 подобных номограмм, основанных на определении индекса РСА3, в 2 из них номограммы построены без учета анамнеза предшествующих биопсий ПЖ — это РСРТ (Prostate Cancer Prevention Trial), калькулятор риска и графические номограммы, опубликованные в 2009 г. F. K. Chun и соавт. [24, 25, 38]. A. K. Wu и соавт. в 2012 г. в своей номограмме определили показания для повторной биопсии ПЖ для пациентов с 1 отрицательной биопсией в анамнезе. Кроме РСА3, в номограмме учитывается уровень общего ПСА, ПСАД, данные ПРИ и ТРУЗИ. Авторы сделали вывод о том, что мультивариабельная модель, использующая вышеуказанные данные, показала наибольшую диагностическую ценность ($AUC = 0,82$), а РСА3 является ценным инструментом в оценке риска развития РПЖ при повторной биопсии [39]. В совсем новой публикации 2013 г. J. Hansen и соавт. привели данные своего исследования, в которое вошли 692 мужчины, с построением IBX-номограммы, основанной на РСА3. IBX-номограмма значительно опережала клинические модели без РСА3 ($p < 0,001$). Диагностическая точность увеличилась на 4,5–7,1 %, что было связано с включением РСА3. Авторы сделали вывод, что данная номограмма позволит избежать до 55 % «ненужных» биопсий ПЖ [40]. В еще одной публикации 2013 г. A. Ruffion и соавт. привели номограмму на основании РСА3 с определением показаний для первичной биопсии ПЖ. Авторы также сравнили номограммы, опубликованные ранее. Из 601 включенных в исследование пациентов, обратившихся для выполнения биопсии ПЖ, у 276 мужчин (46 %) верифицирован РПЖ. У пациентов с индексом РСА3 ≥ 35 отмечался более высокий риск положительных биопсий: 66 % против 31 % ($p < 0,001$); аналогично риск был значительно выше при использовании порогового значения индекса РСА3 21 балл: 62 % против 22 % ($p < 0,001$). Исследователи создали номограммы в виде базовой модели (возраст, данные ПРИ, объем ПЖ и общий ПСА) и дополнительных моделей, добавив РСА3 как непрерывную или бинарную переменную, используя пороговое значение РСА3 ≥ 35 и ≥ 21 . Авторы сделали выводы, что модели с РСА3 показывают

более высокие значения $AUC (\geq 0,780)$ по сравнению с базовой моделью (0,714), значительно улучшают диагностическую точность (≥ 71 %) (базовая модель — 66 %) в прогнозировании РПЖ [41].

Пороговое значение индекса РСА3

В настоящее время индекс 35 баллов является установленным пороговым значением современных тест-систем РСА3 [16–19]. A. Naese и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты большого популяционного исследования, проведенного в Европе на большой когорте больных, перенесших повторную биопсию ПЖ [18]. В этом исследовании в 39 % случаев с индексом РСА3 ≥ 35 был выявлен РПЖ по данным гистологического заключения, и только в 22 % — с индексом РСА3 < 35 ($p = 0,001$). F. Galasso и соавт. в 2010 г. опубликовали результаты итальянского мультицентрового исследования, в котором у 445 пациентов было выявлено значение индекса РСА3 ≥ 35 (48,2 %), у 472 пациентов — 35 (51,58 %) [42]. Из 443 больных 105 пациентам была выполнена биопсия ПЖ или повторная биопсия ПЖ. Исследователи обнаружили, что у 27 (25,71 %) пациентов РПЖ не выявлен по гистологическим данным, у 37 (35,24 %) выявлен ASAP либо простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени, а у 41 больного (39,05 %) выявлена аденокарцинома ПЖ. Среднее значение индекса РСА3 в группе отрицательных биопсий составило 54,9 балла, в группе диагностированного РПЖ — 141,6 балла, а в группе ASAP и ПИН значение индекса было промежуточным и составило 79,6 балла. Пороговым значением индекса РСА3 было выбрано (вернее, подтверждено) 35 баллов.

И все же оптимальный пороговый уровень до последнего времени остается спорным. Некоторые публикации свидетельствуют о том, что пороговое значение 20–25 баллов может быть более предпочтительным, позволяющим улучшить диагностику РПЖ [22, 32, 43, 44]. A. Ruffion и соавт. и J. Hansen и соавт. в 2013 г. включили в построение своих номограмм индекс РСА3 с пороговым значением 21 и 35 [40, 41].

Чувствительность и специфичность РСА3

Основные характеристики лабораторного теста — его диагностическая чувствительность и специфичность. Вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни называется чувствительностью метода, а вероятность отрицательного результата в отсутствие болезни — его специфичностью [45]. Чувствительный тест редко «пропускает» пациентов, у которых есть заболевание. Специфический тест, как правило, «не относит» здоровых людей к категории больных. Практически эти характеристики лабораторных тестов определяют на основании статистического анализа массивов результатов клини-

ко-лабораторных исследований и математически характеризуют интегральное влияние патогномичности лабораторного показателя для определенной формы патологии. Идеальный тест имеет высокую чувствительность, высокую специфичность, позитивную и негативную прогностическую значимость. Часто отмечается компромисс между чувствительностью и специфичностью, что характерно для тест-систем ПСА [46]. Например, снижение порогового значения нормы для ПСА с 4 до 2 нг/мл ведет как к росту выявляемости РПЖ, так и к увеличению количества биопсий ПЖ у пациентов с отсутствием злокачественного поражения [47]. По данным литературы, чувствительность тест-систем ПСА достаточно высока — 68,4–94,0 % [48–50], а специфичность достаточно низкая и составляет не более 44–57,9 %.

При апробации в 2002 г. тест-системы PCA3 первого поколения в Голландии в исследовании приняли участие 108 пациентов, при этом чувствительность теста PCA3 составила 67 %, а специфичность — 83 %, что позволило сделать вывод о клинической перспективности нового диагностического теста [13]. Компания Diagnostics Inc. в 2004 г. в Канаде провела мультицентровое исследование, которое включило 517 больных РПЖ. Чувствительность теста 2-го поколения, разработанного компанией Diagnostics Inc., составила 66 %, а специфичность — 89 %. Эти данные подтвердили высокую диагностическую ценность теста PCA3 [14, 15]. Gen-Probe Inc. с новой тест-системой 3-го поколения ProgenSA® провела в 2006–2008 гг. несколько мультицентровых исследований, охвативших 1343 пациента, в ходе которых была установлена достаточно убедительная корреляция между гиперэкспрессией PCA3 и РПЖ с чувствительностью теста 57 % и специфичностью 74,52 % [16–19]. В Голландии в 2007 г. проведено европейское исследование тест-системы PCA3 3-го поколения, в исследовании приняли участие 583 пациента с уровнем ПСА 3–15 нг/мл. Чувствительность теста PCA3 составила 65 %, а специфичность — 66 %, что позволило сделать вывод о клинической перспективности данного диагностического теста [20]. D. Schilling и соавт. в 2010 г. опубликовали данные своего исследования, в котором при чувствительности тест-системы PCA3 90 % специфичность составила 36 %, негативная предсказательная ценность — 83 %. Площадь под ROC-кривой PCA3 — 0,81 против 0,61 для общего ПСА [51]. По данным A. Ruffion и соавт. от 2013 г., площадь под ROC-кривой PCA3 — 0,73 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,78), при пороговом значении индекса PCA3 35 баллов чувствительность теста составляет 63 % при специфичности 72 % и точности 68 %. Аналогичные результаты были получены в серой зоне общего ПСА (4–10 нг/мл), AUC — 0,736 (95 % ДИ 0,69–0,78) [41]. M.C. Gittelman и соавт. совсем недавно

опубликовали результаты своего исследования со следующим выводом: с пороговым значением PCA3 25 баллов при чувствительности тест-системы PCA3 77,5 % специфичность составила 57,1 %. Согласно результатам регрессионного логистического анализа, который учитывал, кроме индекса PCA3, возраст, расу, уровень общего ПСА, клиническую стадию, семейный анамнез РПЖ и количество предшествующих отрицательных биопсий, при чувствительности 90 % специфичность увеличилась на 22,6 % (за счет добавления PCA3) [43].

Показания к определению индекса PCA3

Биопсия ПЖ остается «золотым стандартом» гистологической диагностики РПЖ. Существующие протоколы скрининга РПЖ и обновленные показания для выполнения биопсии ПЖ (снижение порога возрастных норм ПСА) способствуют назначению все возрастающего количества биопсий ПЖ, что, в свою очередь, привело к увеличению количества отрицательных результатов биопсий. В 1989 г. разработана и предложена секстантная биопсия ПЖ, при которой число ложноотрицательных биопсий составляет, по разным данным, от 31,5 до 45 % [52–55]. Впоследствии множество исследований показало, что концепция увеличения количества точек при биопсии существенно улучшает диагностику РПЖ [56]. G. Guichard и соавт. сообщили, что уровень обнаружения рака при 21-, 18-, 12- и 6-точечной биопсии составляет 42,5; 41,5; 38,7 и 31,7 % соответственно [57]. Сегодня четко определены показания для выполнения повторной биопсии ПЖ — стойкое подозрение на РПЖ. При второй биопсии ПЖ частота выявления РПЖ варьирует от 10 до 35 % [58, 59]. После первичной биопсии ПЖ частота обнаружения РПЖ при 2, 3 и 4-й биопсии составляет 18, 17 и 14 % соответственно [53]. В связи с этим очевидна необходимость в более детальном изучении ПСА, изучении новых чувствительных, специфичных маркеров РПЖ, позволяющих проводить диагностику РПЖ на ранних стадиях развития заболевания.

L.S. Marks и соавт. в 2007 г. впервые сообщили о результатах клинического исследования, посвященного изучению PCA3 и биопсий ПЖ. В исследовании приняли участие 233 американских пациента, перенесшие повторную биопсию ПЖ. Исследователи обнаружили значительное превышение диагностической значимости PCA3 по сравнению с ПСА [60]. A. Haese и соавт. подтвердили эти данные в большом европейском исследовании, основанном на результатах повторных биопсий ПЖ и PCA3. В этом исследовании отмечено, что результаты биопсии были положительными у 39 % мужчин с индексом PCA3 \geq 35 баллов и у 22 % с индексом PCA3 $<$ 35 ($p = 0,0001$). Кроме того, значимость PCA3 превзошла таковую соотноше-

ния f/t ПСА, а также были выявлены коррелирующие составляющие в отношении злокачественности, процента положительных точек и клинической стадии [18].

S. M. Aubin и соавт. в 2010 г. [61] опубликовали результаты крупного исследования REDUCE, в которое вошли 1072 мужчины с проведенной «негативной» биопсией ПЖ. Всем пациентам была выполнена повторная биопсия ПЖ через 2 и 4 года с определением индекса РСА3. Авторы отметили стойкую взаимосвязь между уровнем индекса РСА3 и риском обнаружения РПЖ в ближайшем будущем, а также степенью злокачественности опухоли.

Сегодня широко изучается возможность использования РСА3 непосредственно перед назначением первичной биопсии ПЖ. Например, A. de la Taille и соавт. изучили возможность использования РСА3 в мультицентровом исследовании на когорте 516 европейских пациентов с уровнем ПСА 2,5–10 нг/мл перед первичной биопсией ПЖ. Площадь под ROC-кривой (AUC) — мера диагностической точности метода — для РСА3 составила 0,76, а для ПСА — 0,577 ($p < 0,001$). Кроме того, отмечено, что более высокие значения индекса РСА3 связаны в значительной степени с индексом Глисона ≥ 7 и с объемом пораженной ткани $> 33\%$ [22]. D. Hessels и соавт. в 2010 г. включили в исследование 336 мужчин, которым выполнялась биопсия ПЖ, с уровнем ПСА > 3 нг/мл с изменениями ПЖ по данным ПРИ. Они установили, что медиана РСА3 в группе положительных биопсий значительно превышала медиану в группе «негативных» (50 против 18; $p < 0,0001$). AUC для РСА3 — 0,72, для общего ПСА — 0,65. Как и в предыдущих исследованиях, они не нашли значимой связи между РСА3 и объемом ПЖ. Однако они не обнаружили существенных различий в медиане индекса РСА3 между группами с индексом Глисона < 7 и ≥ 7 ($p = 0,622$) [30].

Взаимоотношения между результатами биопсии и индексом РСА3 также изучались в различных группах всего мира. Например, A. Ochiai и соавт. сообщили о 105 пациентах в азиатской популяции, которым выполнялась первичная либо повторная биопсия ПЖ на основании повышенного уровня ПСА и/или на основании данных ПРИ. Средний балл РСА3 установлен значительно выше в группе верифицированного РПЖ (59,5 против 14,2; $p < 0,0001$) [36]. A. Adam с коллегами выполнили 105 южноафриканским мужчинам трансректальную биопсию ПЖ с определением уровня РСА3, при этом 81,9% биопсий были первичными. Хотя РСА3 был значительно выше в группе мужчин с положительной биопсией ($p = 0,003$), ПСА превзошел РСА3 при ROC-анализе (0,844 против 0,705). В отличие от ПСА РСА3 не был связан с объемом ПЖ, как и в предыдущих исследованиях, тем не менее также не выявлено корреляционной связи между РСА3

и индексом Глисона в этой популяционной группе [62].

В настоящее время диагностика РПЖ становится все более и более независимой от одного маркера и движется в сторону интеграции оценки рисков с помощью других инструментов. Опубликованы данные нескольких исследований, в ходе которых изучали сочетание РСА3 с другими маркерами, определяемыми в моче. Это свидетельствует о возможной роли в будущем, в рамках мультиплекса, интеллектуальной панели маркеров [63–67 и др.]. Некоторые исследователи включили индекс РСА3 в валидирующие номограммы и калькуляторы рисков, куда входят также клинические данные пациента и сывороточные маркеры [24, 25, 38].

Заключение

Несмотря на многообразие новых неинвазивных методов ранней диагностики РПЖ, определение общего ПСА с %fPSA, ПРИ, ТРУЗИ с последующей трансректальной биопсией ПЖ остаются основными методами в повседневной практике уролога. Рутинное измерение уровня ПСА привело к увеличению количества выполняемых биопсий ПЖ. Снижение порога возрастных норм ПСА привело, в свою очередь, к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ (к гипердиагностике клинически незначимого РПЖ). В настоящее время только у 35% пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл удается при биопсии выявлять РПЖ, а у 20–25% мужчин имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. Очевидно, что ПСА как самостоятельный маркер исчерпал свои диагностические возможности. Описанные в новейшей литературе новые онкомаркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. Наиболее перспективный биомаркер из всего многообразия — это РСА3.

Анализ литературы по данному вопросу позволяет с уверенностью заключить, что РСА3 является лучшим предиктором РПЖ при выполнении первичной либо повторной биопсии ПЖ по сравнению с общим ПСА или другими его производными. Некоторые публикации показали возможность использования индекса РСА3 при планировании первичной либо повторной биопсии ПЖ с построением номограмм рисков в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение РСА3 в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшить количество «ненужных» биопсий ПЖ. Очевидная важность диагностики РПЖ на ранних стадиях с использованием индекса РСА3 побудила нас провести собственное исследование по данной теме. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличи-

ваться, но четких руководств к действию в этой области пока нет, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально. Не установлены оптимальные сроки и показания к определению индекса РСА3 после первичной биопсии ПЖ, к определению индекса РСА3 в рамках активного наблюдения

группы клинически незначимого РПЖ. Не изучена возможность использования РСА3 вместе с индивидуальными данными обследования пациента, с индексом РН1 или %–2proPSA ввиду наибольшей изученности и доступности этих маркеров, а также многие другие нюансы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 г. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2012. С. 17–29.
2. Babaian R.J., Mettlin C, Kane R. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1992;69:1195–200.
3. Cooner W.H., Mosley B.R., Rutherford C.L. et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143(6):1146–52.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Степанов В.П., Крохотина Л.В. Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простат-специфического антигена сыворотки крови. М., 2000.
5. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕД-пресс, 1999.
6. Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H. The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostatic carcinoma. *J Urol* 1997;157(Suppl 2): 544–7.
7. Catalona W.J. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA). *Prostate* 1996; Suppl 7:64–9.
8. Seamen E., Whang M. Prostate-specific antigen density (PSAD): pole in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653.
9. Cuvillier O., Malavaud B. Biomarkers of aggressiveness in prostate cancer. *Prostate cancer – diagnostic and therapeutic advances. November – 2011*; p. 3–20.
10. Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W. et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59(23):5975–9.
11. Day J.R., Jost M., Reynolds M.A. et al. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. *Cancer Lett* 2011;301:1–6.
12. Bourdumais A., Papatsoris A.G., Chrisofos M. et al. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. *Int Braz J Urol* 2010; 36(6):665–8.
13. de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W. et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62(9):2695–8.
14. Fradet Y., Saad F., Aprikian A. et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004; 64(2):311–5.
15. Tinzl M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. DD3 PCA3 RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46(2):182–6.
16. Deras I.L., Aubin S.M., Blase A. et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587–92.
17. Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L. et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52(6):1089–95.
18. Haese A., de la Taille A., van Poppel H. et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081–8.
19. Leonard S., Marks and David G. Bostwick Prostate Cancer Specificity of PCA3 Gene Testing: Examples from Clinical Practice. *Rev Urol* 2008;10(3):175–81.
20. Van Gils M.P., Hessels D., van Hooij O. et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):939–43.
21. Hessels D., Schalken J.A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6(5):255–61.
22. de la Taille A., Irani J., Graefen M. et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185(6):2119–25.
23. Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., Oort I. et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8–15.
24. Ankerst D.P., Groskopf J., Day J.R. et al. Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3. *J Urol* 2008;180:1303–8.
25. Chun F.K., de la Taille A., van Poppel H. et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3) Development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009;56:659–68.
26. van Gils M.P., Hessels D., Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215–22.
27. Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A. et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804–9.
28. van Poppel H., Haese A., Graefen M. et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109(3):360–6.
29. Auprich M., Chun F.K., Ward J.F. et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011;59: 96–105.
30. Hessels D., van Gils M.P., van Hooij O. et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10–6.
31. Ploussard G., Durand X., Xylinas E. et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:422–9.
32. Pepe P., Frassetto F., Galia A., Aragona F. Is PCA3 score useful in preoperative staging of a single microfocus of prostate cancer diagnosed at saturation biopsy? *Urol Int* 2012;89(2):143–7.
33. Whitman E.J., Groskopf J., Ali A. et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008;180:1975–8.
34. Tosoian J.J., Loeb S., Kettermann A. et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183:534–8.
35. Crawford E.D., Rove K.O., Trabulsi E.J. et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: A prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012;188:1726–31.
36. Ochiai A., Okihara K., Kamoi K. et al. Prostate cancer gene 3 urine assay for prostate cancer in Japanese men undergoing prostate biopsy. *Int J Urol* 2011;18:200–5.

37. Salagierski M., Mulders P., Schalken J.A. Predicting prostate biopsy outcome using a PCA3-based nomogram in a Polish cohort. *Anticancer Res* 2013;33:553–7.
38. Auprich M., Haese A., Walz J. et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010;8:727–32.
39. Wu A.K., Reese A.C., Cooperberg M.R. et al. Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:100–5.
40. Hansen J., Auprich M., Ahyai S.A. et al. Initial prostate biopsy: Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013;63:201–9.
41. Ruffion A., Devonec M., Champetier D. et al. PCA3 and PCA3-based nomograms improve diagnostic accuracy in patients undergoing first prostate biopsy. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):17767–80.
42. Galasso F., Giannella R., Bruni P. et al. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82(1):5–9.
43. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J. et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol* 2013;190(1):64–9.
44. Pepe P., Aragona F. PCA3 score vs PSA free/total accuracy in prostate cancer diagnosis at repeat saturation biopsy. *Anticancer Res* 2011;31(12):4445–9.
45. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М., 2010. С. 32–33.
46. De Koning H.J., Essink-Bot M.L., Schroder F.H. Screening for prostate cancer. In: *Prostate cancer. Clinical and scientific aspects – bridging the gap*. P.D. Abel, E.-N. Lafani (eds.). London, United Kingdom: Imperial College Press, 2003. P. 683–708.
47. Roddam A.W., Hamdy F.C., Allen N.E., Price C.P. The impact of reducing the prostate-specific antigen threshold and including isoform reflex tests on the performance characteristics of a prostate-cancer detection programme. *BJU Int* 2007;100:514–7.
48. Leitenberger A., Altwein J.E. Efficacy and discriminative ability of prostate-specific antigen as a tumor marker. *Eur Urol* 1990;17(1):12–6.
49. Mettlin C., Lee F., Drago J., Murphy G.P. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991;67(12):2949–58.
50. Teillac P., Bron J., Tobolski F. et al. Detection of cancer of the prostate. A study of 600 cases. *Ann Urol (Paris)* 1990;24(1):37–41.
51. Schilling D., Hennenlotter J., Munz M. et al. Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice. *Urol Int* 2010;85(2):159–65.
52. Hammerer P., Huland H. Systemic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994;151:99–102.
53. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K. et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71–5.
54. Livene M.A., Ittman M., Melamed J. et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471–6.
55. Svetec D., McCabe K., Peretsman S. et al. Prostate rebiopsy is a poor surrogate of treatment efficacy in localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1606–8.
56. Говоров А.В. Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
57. Guichard G., Larré S., Gallina A. et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430–5.
58. Applewhite J.C., Matlaga B.R., McCullough D.L. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168:500–3.
59. Djavan B., Ravery V., Zlotta A. et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679–83.
60. Marks L.S., Fradet Y., Deras I.L. et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532–5.
61. Aubin S.M., Reid J., Sarno M.J. et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol* 2010;184:1947–52.
62. Adam A., Engelbrecht M.J., Bornman M.S. et al. The role of the PCA3 assay in predicting prostate biopsy outcome in a South African setting. *BJU Int* 2011;108:1728–33.
63. Clarke R.A., Zhao Z., Guo A.Y. et al. New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression. *PLoS One* 2009;4(3):4995.
64. Laxman B., Morris D.S., Yu J. et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:645–9.
65. Ouyang B., Bracken B., Burke B. et al. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:2508–13.
66. Stephan C., Jung K., Semjonow A. et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2013;59(1):280–8.
67. Robert G., Jannink S., Smit F. et al. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2013;73(2):113–20.