

УДК 57.083.12:616-52(574.5)

Ф.К. Калиева, Х.Т. Умурзаков, Ж.Ш. Кенжалин, А.А. Кабыкенов, Э.З. Хамитова

КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной онкологический диспансер»,
г. Усть-Каменогорск

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО И СВОБОДНОГО И -2 ПРО ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация

В данной статье проанализированы результаты определения общего, свободного и -2ПРО простатспецифического антигена при гистологически установленном раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Определение свободного ПСА и отношения свободного ПСА / общему ПСА и индекс здоровья простаты (phi) улучшают выявляемость рака предстательной железы в интервале значений от 4,0-10,0 нг/мл. При раке предстательной железы наблюдался низкий процент свободного ПСА и высокий phi.

Ключевые слова: общий ПСА, Свободный ПСА, 2проПСА, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия, гистологически, индекс здоровья простаты.

Рак предстательной железы является одной из актуальных проблем современной онкологии, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и смертности мужчин пожилого возраста, а также трудностями своевременной диагностики заболевания. В настоящее время к наиболее эффективным методам диагностики рака предстательной железы относится исследование простатического специфического антигена (ПСА) и в сыворотке крови. ПСА является общепризнанным опухолевым маркером, получившим широкое внедрение в клиническую практику в целях диагностики и мониторинга рака предстательной железы [2,4]. Была установлена гетерогенность циркулирующей в сыворотке крови антигена [6].

Впервые информация об антигене, специфичном для предстательной железы, появилась в 1979 г., когда M. Wang и соавт. [7] выделили из ткани предстательной железы гликопротеид с молекулярной массой около 30 кД, обладающий протеолитической активностью. Впоследствии было показано, что ПСА синтезируется эпителиальными клетками, выстилающими ацинусы и каналцы предстательной железы, и затем поступает в семенную жидкость, в которой и проявляет свои протеолитические свойства. Секреторная активность эпителия нормальной предстательной железы обеспечивает в сыворотке крови относительно невысокую концентрацию ПСА, тогда как малигнизация сопровождается существенным ее увеличением, что являлось обнадеживающим фактором для использования маркера в диагностике рака предстательной железы. Однако, как оказалось впоследствии, процессы гипертрофии и гиперплазии также сопровождаются значительным повышением содержания ПСА в сыворотке крови, что обусловило определенные трудности в дифференциальной диагностике доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. При поступлении в кровь ПСА связывается с содержащимися в ней ингибиторами протеиназ, в результате чего в сыворотке крови он обнаруживается в различных связанных молекулярных формах, не обладающих специфической ферментативной активностью: преимущественно в комплексе с α 1-антихимотрипсином (ПСА - α 1-ХТ) и α 2-макроглобулином (ПСА - α 2-МГ). С момента иден-

тификации антигена основное внимание исследователей было уделено изучению иммуноактивной молекулярной формы ПСА - α 1-ХТ, количественное определение которой стало возможным практически сразу же после выделения антигена в отличие от макромолекулярного комплекса ПСА- α 2-МГ, получение моноклональных антител к которому оказалось практически невозможным. Было установлено, что доминирующей в сыворотке крови формой (до 90%) является комплекс с АХТ, тогда как на долю комплекса с α 2-МГ приходится менее 1%. Позже было показано, что в сыворотке крови всегда циркулирует не связанная с ингибиторами форма антигена, несмотря на избыток содержащихся в ней ингибиторов протеиназ. В среднем доля свободного ПСА достигает 15%, однако следует отметить, что концентрации разных форм ПСА в процентном отношении значительно варьируют при заболеваниях предстательной железы различной этиологии.

Показано, что процентное отношение ПСА свободный / общ ПСА при доброкачественных вариантах патологии простаты в среднем более высокое, чем при злокачественных. Но не существует единого порога данного показателя, характеризующегося одинаково высокой чувствительностью и специфичностью, т.е. позволяющего не только не упустить большинство пациентов с раком простаты, нуждающихся в проведении биопсии, но и исключить при этом основное количество пациентов с доброкачественными вариантами патологии, которые в проведении биопсии не нуждаются.

Поиски дополнительных информативных маркеров обратили внимание исследователей на одну из изоформ свободного ПСА – усеченную молекулу предшественника ПСА - [-2]-про-ПСА (p2PSA). Концентрация укороченных форм про-ПСА увеличена в периферической зоне раковой ткани по сравнению с доброкачественной гиперплазией простаты, при этом [-2]-про-ПСА является преобладающей и самой стабильной из них. [3,5]

В настоящем исследовании оценивали клиническое значение определения общего, свободного и -2про-ПСА при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Таблица 1.

Концентрации общего и свободного ПСА при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы ($X \pm m$).

Показатель	Рак предстательной железы	Доброкачественная гиперплазия	Контрольная группа
ПСА общий, нг/мл P	33,34±4,8 (4,27 - 149,0)	7,4±5,43 (4,0 - 99,7) <0,001	1,2±0,30 (0,2 - 3,9) <0,001
ПСА своб/ПСА общ. P	0,11±0,03 (0,04 - 0,26)	0,17±0,02 (0,7 - 0,47) >0,001	—
-2проПСА	51,5 ±7 (31,8-137,0)	42,6±13,8 (30,32-78,1)	—

Примечание: В скобках указаны пределы колебаний, рассчитана по сравнению с группой больных раком предстательной железы.

Материалы и методы. В сравнительном анализе были включены 246 мужчин, которым проводились биопсии предстательной железы в возрасте 48-64 лет из них 52 с раком предстательной железы в возрасте 48-64 лет, 194 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в возрасте 48-64 лет, Контрольная группа состояла из 100 практически здоровых мужчин старше 48 лет. Концентрацию общего и свободного ПСА определяли в образцах сыворотки крови с использованием парамагнитных частиц на анализаторе ACCESS2 с использованием тестов Hybritechttotal PSA, Hybritechfree PSA, Hybritech -2про PSA (фирмы Beckman Coulter, США). В соответствии с рекомендациями фирмы, разработавшей эту технологию, в качестве порогового значения для общего ПСА принята концентрация 4,0 нг/мл, для соотношения свободного и общего ПСА значение 0,15, индекса здоровья простаты (phi) - 25.

Результаты исследования. При сравнительном исследовании ПСА в сыворотке крови больных раком предстательной железы установлено статистически

достоверное увеличение концентрации общего и свободного ПСА по сравнению с таковой в группе больных гиперплазией предстательной железы, а также в контрольной группе (табл. 1). Средние значения общего ПСА при раке предстательной железы были достоверно выше по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы в 37,0 раз и группы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в 4,5 раза. Средний уровень ПСА при доброкачественной гиперплазии предстательной железы превышал значение контроля в 8,2 раза, однако это различие недостоверно ($p > 0,05$) и обусловлено значительной вариабельностью показателя (4,0-99,7 нг/мл). В контрольной группе вариабельность была выражена в меньшей степени (0,2-3,9 нг/мл). В группах больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы так и в контрольной группе максимальные уровни антигена (соответственно 99,7 и 3,9 нг/мл) обнаруживались у пожилых мужчин (старше 70 лет) и, возможно, отражали степень гиперплазии и возрастные изменения предстательной железы.

Таблица 2.

Распределение концентрации ПСА в группах больных и контроля.

Группа обследованных	Число случаев	0-4	4-10	10,1-20	20,1-40	40,1 и более
		нг/мл				
Контрольная: мужчины, старше 48 лет	100	96 (96)	4 (4)			
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	194	15 (7,7)	100 (51,5)	56 (28,9)	17 (8,8)	6 (3,1)
Рак предстательной железы	52	1 (1,9)	6 (11,5)	18 (34,6)	14 (27)	13 (25)

Примечание. В скобках указаны процент обследованных.

В табл. 1 представлены также интервалы значений ПСА, свидетельствующие о значительной вариабельности концентрации антигена при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Однако при анализе распределения значений ПСА в соответствии с международными критериями оценки увеличения концентрации общего ПСА (табл. 2) установлено преимущественное распределение уровней ПСА сыворотки крови больных с раком предстательной железы - выше порогового значения (98,1%).

В настоящее время для дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы наибольшие трудности представляет так называемая "серая" зона концентраций общего ПСА (4-10 нг/мл), в которую в соответствии с публикациями разных авторов попадают 10-41% пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной же-

лезы [1]. По нашим данным, 51,5% больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы имели значения общего ПСА от 4 до 10 нг/мл и в 40,8% наблюдений - выше 10 нг/мл, т.е., выходящие за пределы нормы. Кроме того, у 1 (1,9%) из 52 обследованных больных раком предстательной железы уровень общего ПСА соответствовал интервалу контроля и в 11,5% наблюдений составлял 4-10 нг/мл. Однако при анализе соотношения свободного и общего ПСА для этих групп различия были недостоверны. Так, средняя величина соотношения при раке предстательной железы (0,11) была ниже ($p < 0,05$) таковой при доброкачественной гиперплазии (0,17). В 4 случаях отношение свободного ПСА к общему были достоверно ниже порогового значения 0,15 (0,04-0,08), при котором гистологическое исследование показало наличие РПЖ. В связи с этим есть необходимость использования процента сво-

бодного ПСА для повышения точности в дифференциальной диагностике рака и гиперплазии предстательной железы в интервале общего ПСА от 4,0 до 10,0 нг/мл. Полученные результаты требуют дальнейшего накопления материала по данному вопросу.

При анализе индекса здоровья простаты, видно увеличение данного показателя у больных раком предстательной железы в 2,1 раза. Если принять во внимание, что пороговое значение для этого показателя (25), то становится очевидным, что исследование phi дает возможность с большой точностью определить вероятность рака предстательной железы в интервале от 4-10 нг/мл. Phi представляет собой многофакторную математическую комбинацию концентраций общего, свободного, 2про ПСА и предназначен для оптимизации клинической чувствительности и специфичности при определении наличия рака. Низкие значения показателя phi ассоциированы с меньшей вероятностью рака, а высокие - с повышенным риском. Данные согласуются с публикациями зарубежных авторов [3,5,7] и убедительно указывают на то, что иммуноферментный анализ всех форм ПСА является необходимым методом для повышения точности ранней диагностики рака предста-

тельной железы.

Литература:

1. Астахова Т.И., Ковардаков В.М., Охоботов А.А. // Клиническая и лабораторная диагностика. - 2000. - №10. - С. 28.
2. Гориловский Л.М. // Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. - М., 1979. - С. 82.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. Под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 С.
4. Мазо Е.Б., Мешков В.Р. Заболевания предстательной железы // Урология и нефрология - 1999. - № 4 - С. 49 - 52.
5. Catalona W.J. 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 May ; 185(5): 1650-1655.
6. Lilja H. // Urol. Clin. North Am. - 1993. - Vol. 20. - P. 42-46.
7. Wang M. C., Valenzuela L. A., Murphy G. P. et al. // Invest. Urol. — 1979. - Vol. 17. - P. 159-163.

Тұжырым

ЕРКЕКТІК БЕЗ РАҒЫ КЕЗІНДЕ ЖАЛПЫ ЖӘНЕ ЕРКІН И-2ПРО ҰРЫҚТЫҚ БЕЗДІҢ АНТИГЕНДІК ЕРЕКШЕЛІГІНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МАҒЫНА БЕРУ

Ф.К. Калиева, Х.Т. Умурзаков, Ж.Ш. Кенжалин, А.А. Кабыкенов, Э.З. Хамитова
КММШЖК «Шығыс-Қазақстан облыстық онкологиялық диспансері», Өскемен қаласы

Осы мақалада қуық безінің антигендігі белгіленген гистологиялық рагы және зарарсыз гиперплазды түрінің еркін және простатиттің 2-не қарасты ерекшеліктеріне жалпы анықталған қорытындылар бойынша талдау жасалған. Простатиттің (phi) саулық индексі мен жалпы ПСА/ еркін ПСА - ға қатысты және еркін ПСА анықтауда қуықасты безі рагының 4,0-10,0 нг/мл бетін ашып табылуын жақсартады. Қуықасты безі рагында еркін ПСА пайызы төмен және phi жоғарылығы байқалады.

Негізгі сөздер: жалпы ПСА, еркін ПСА, 2-не қарасты ПСА, қуықасты безі рагы, зарарсыз гиперплаз, гистология, простатиттің саулық индексі.

Summary

CLINICAL VALUE OF DEFINITION OF THE TOTAL, AND FREE, AND 2PRO PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN CANCER OF PROSTATE GLAND **F.K. Kaliyeva, H.T. Umurzakov, ZH.SH. Kenzhalin, A.A. Kabykenov, E.Z. Khamitova** **East Kazakhstan Regional Cancer Center", Ust-Kamenogorsk**

In this article are analysed results of definition of the total, free and 2pro Prostate-Specific Antigen at a histologically established cancer and good-quality hyperplasia of prostate gland. Definition of free PSA and relationship free PSA to total PSA and heal prostate health index (phi) improve detectability of cancer prostate gland in amount interval from 4,0 to 10,0 ng/ml. At a cancer of prostate gland was observed low percent of free PSA and high percent of phi.

Key words: Total PSA, free PSA, -2pro PSA, Cancer prostate glandula, good-quality hyperplasia, histological, prostate health index.