

Катарина М. Стерджен<sup>1\*</sup>, Майкл Дж. Даффи<sup>2</sup>, Ульф-Хакан Стенман<sup>3</sup>, Ганс Лилья<sup>4</sup>, Нильс Брюннер<sup>5</sup>, Дэниэл У. Чан<sup>6</sup>, Ричард Бабаян<sup>7</sup>, Роберт К. Баст-младший<sup>8</sup>, Барри Доуэлл<sup>9</sup>, Франциско Х. Эстева<sup>10</sup>, Кай Хаглунд<sup>11</sup>, Надя Харбек<sup>12</sup>, Дэниэл Ф. Хэйес<sup>13</sup>, Мадс Холтен-Андерсен<sup>14</sup>, Джордж Дж. Клее<sup>15</sup>, Рольф Ламерц<sup>15</sup>, Леендерт Х. Лоойенга<sup>16</sup>, Рафаэль Молина<sup>17</sup>, Ганс Йорген Нильсен<sup>18</sup>, Гарри Риттенхаус<sup>19</sup>, Аксель Семье<sup>20</sup>, И-Минь Ши<sup>6</sup>, Поль Сибли<sup>21</sup>, Дьердь Селетормош<sup>22</sup>, Гарстен Стефан<sup>23</sup>, Лори Соколл<sup>6</sup>, Барри Р. Хомфман<sup>24</sup>, Элефтериос П. Диамандис<sup>24</sup>

## МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Члены подкомитета по раку предстательной железы Национальной академии клинической биохимии: Ганс Лилья, Ричард Бабаян, Барри Доуэлл, Джордж Кли, Гарри Риттенхаус, Аксель Семенов, Поль Сибли, Лори Соколл, Карстен Стефен

<sup>2</sup> Все комментарии, полученные относительно рекомендаций НАКБ при раке предстательной железы, включены онлайн в Дополнительные данные. В качестве экспертов были приглашены Прасад Боллина, проф. Фриц Шредер и проф. Хайн фон Поппель

### Предпосылки

Рак предстательной железы (РПЖ) является у мужчин в США самым распространенным опухолевым заболеванием. В 2007 г. было выявлено 218 890 новых случаев и прогнозировано 27 050 летальных исходов. Хотя РПЖ, безусловно, смертельное заболевание у некоторых больных, большинство мужчин, имея РПЖ, умирают не от него [118, 119]. Из результатов биопсии следует, что у 42 % мужчин старше 50 лет в простате обнаруживают опухолевые очаги, однако рак выявляется на протяжении всей жизни только у 16 % мужчин, и только у 1/4 из них он становится причиной смерти. В настоящее время заболеваемость РПЖ в США в 15 раз выше, чем в Японии, несмотря на одинаковую распространенность гистологических признаков рака. Гораздо более широкая распространенность гистологически подтвержденного рака в сравнении с проявлениями РПЖ трактуется как основание для консервативных, а не инвазивных подходов к лечению этого заболевания. Однако, как только РПЖ достигает далеко зашедших стадий, локально или системно с метастазами в кость, или становится рефрактерным к гормональной терапии, способов лечения больного становится мало, если они вообще существуют.

Оптимальное ведение больных с раком предстательной железы предусматривает определение специфического для предстательной железы антигена (prostate-specific antigen, PSA, или, иначе, простатического специфического антигена (ПСА)), во всех случаях и на всех стадиях заболевания.

Применение его изо-форм уместно в некоторых особых случаях. Ниже будут приведены новые рекомендации Национальной академии клинической биохимии (НАСВ), по использованию этих и других опухолевых маркеров при РПЖ. Кроме того, будут приведены соответствующие руководства, опубликованные на эту тему другими экспертными группами.

Для подготовки этих рекомендаций была проанализирована литература, имеющая отношение к использованию опухолевых маркеров при раке простаты. Особое внимание было уделено обзорам (в том числе систематическим), проспективным рандомизированным исследованиям, которые включали применение опухолевых маркеров, и руководствам, опубликованным экспертными группами. По возможности, эти консенсусные рекомендации от НАСВ обоснованы накопленными клиническими данными.

### Используемые в настоящее время маркеры рака предстательной железы

Имеющиеся в продаже тест-системы анализа ПСА, одобренные Управлением США по пищевым и медицинским продуктам (FDA) для использования у больных РПЖ, перечислены в табл. 1 (см. ЛД, № 1, 2012) вместе с фазой разработки каждого маркера и уровнем обоснованности его клинического применения [120].

### Опухолевые маркеры при раке предстательной железы. Рекомендации НАСВ

В табл. 6 суммированы рекомендации НАСВ по использованию ПСА при РПЖ вместе с рекомендациями других репрезентативных руководств по тому же вопросу (табл. 7), в том числе недавно опубликованными рекомендациями Национального института здоровья и усовершенствования врачей, где был проведен систематический обзор самых достоверных данных [121]. Хотя были изучены и другие маркеры РПЖ (табл. 8), с учетом имеющихся данных можно рекомендовать только ПСА и его изоформы. Ниже приведено более подробное обсуждение использования результатов.

Таблица 6

**Рекомендации NACB по клиническому использованию простатического специфического антигена при лечении рака предстательной железы**

Маркер	Применение	Рекомендации NACB (2008)	Уровень обоснованности*	Сила рекомендации**	№ по списку литературы
ПСА	Скрининг	Нет	III	Б	136, 183, 521, 522
	Ранняя диагностика в сочетании с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ)	Да	III	Б	136, 183, 521, 522
	Ранняя диагностика, возрастные референтные интервалы	Нет	Экспертное мнение	Б	146
	Определение стадии прогнозирования	Да	III	Б	191, 201, 205, 206, 523–526
	Надзор, мониторинг	Да	III	Б	527, 528
Свободный ПСА, %	Дифференциальная диагностика между РПЖ и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при суммарном ПСА от 2 до 10 мкг/л	Да	III	Б	160, 529

\*Уровень обоснованности: I – обосновано проведенным на большой выборке контролируемым исследованием, специально спланированным для тестирования данного маркера, или метаанализом, сводным анализом или общим анализом исследований на уровне II или III; II – обосновано исследованием, в котором данные по маркеру относятся к проспективному исследованию, проведенному для проверки терапевтической гипотезы, но не специально для проверки полезности самого маркера; III – обосновано крупным проспективным исследованием; IV – обосновано небольшим проспективным исследованием; V – обосновано небольшим предварительным исследованием

\*\* Сила рекомендации: А – высокая (маловероятно, что последующие исследования повлияют на уверенность в оценке); Б – умеренная (вероятно, что последующие исследования окажут существенное влияние на уверенность в оценке и, возможно, они изменят оценку); В – низкая (весьма вероятно, что последующие исследования окажут существенное влияние на уверенность в оценке и, возможно, что изменят оценку); Г – очень низкая (нет уверенности ни в какой оценке)

## ПСА-МАРКЕРЫ ПРИ ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ

### ПСА маркеры при скрининге и раннем выявлении рака предстательной железы

Широкое распространение определения ПСА в сыворотке в значительной степени стало причиной роста числа случаев регистрации РПЖ в США последние 20 лет. Как показывают эпидемиологические данные, наблюдается как значительное увеличение числа мужчин с диагнозом РПЖ, так и его выявление на более ранних стадиях [122]. Появилась обеспокоенность тем, что это способствует избыточной диагностике и лечению больных с неактивной опухолью, которая не создает угрозу жизни и здоровью пациентов [123]. Полезность скрининга ПСА также подвергается сомнению из-за низкой специфичности в случаях, когда уровень ПСА в сыворотке возрастает лишь умеренно [124]. Хотя многочисленные данные и свидетельствуют о том, что повышение концентрации ПСА в сыворотке крови связано исключительно с заболеванием

предстательной железы, оно не обязательно является злокачественным и может представлять собой ДГПЖ или простатит. Хорошо документированное отсутствие специфичности обычных методов определения ПСА даже заставляет некоторых сомневаться, есть ли вообще связь между уровнем ПСА и РПЖ [125]. Однако во многих исследованиях показано, что связь между уровнем ПСА, присутствием опухоли и исходом заболевания существует, причем сильная [126–130]. Кроме того, отсутствие специфичности у ПСА не является критически важным при мониторинге больных с установленным диагнозом РПЖ, для которых ПСА является самым важным признаком, позволяющим судить о реакции на лечение и о рецидиве опухоли. Хотя определение простатической кислотной фосфатазы является потенциально ценным в качестве компонента многопараметрического тестирования для оценки агрессивности/рецидивов РПЖ, само по себе оно не добавляет полезной информации к результатам определения концентрации ПСА [131, 132], и NACB ее определение не рекомендует.

**Рекомендации разных экспертных групп по применению ПСА и свободного ПСА в качестве опухолевых маркеров при раке предстательной железы**

Маркер	Применение	ACS (138)	ACP (530)	ASTRO (527)	AUA (528)	EAU (531)	EGTM (148)	ESMO (532)	NACB/EGTM 2002 (15)	NCCN (533)	USPSTF (534)	NICE 2008 (121, 139)	NACB 2008 <sup>1)</sup> *
ПСА	Скрининг (в сочетании с ППК)	Да	Нет <sup>2)</sup> *	ННО	Да	Да	Нет <sup>2)</sup> *	Нет <sup>3)</sup> *	Да (NACB)	Да	Мало данных для возраста <75 лет, после 75 лет не рекомендуется	Мало данных	Нет (на данный момент)
	Раннее выявление: возрастные референтные интервалы	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	Нет	ННО	Да (NACB)	ННО	ННО	ННО	Нет
	Раннее выявление по динамике ПСА	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	Да	ННО	Да	Да
	Определение стадии; при прогнозе	ННО	ННО	ННО	Да	Да <sup>4)</sup> *	ННО	Да	ННО	Да <sup>4)</sup> *	ННО	Да	Да <sup>4)</sup> *
	Наблюдение при отрицательных результатах биопсии (в сочетании с ППК)	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	Да	ННО	Да	Да
	Наблюдение / мониторинг	ННО	ННО	Да <sup>5)</sup> *	Да	Да	Да	Да	ННО	Да	ННО	Да	Да
Свободный ПСА, % <sup>6)</sup> *	Дифференциальная диагностика между РПЖ и ДГПЖ при суммарном ПСА от 2 до 10 мкг/л	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	Да	ННО	Да	Да	ННО	ННО	Да
	Наблюдение при отрицательных результатах биопсии (в сочетании с ПРИ) или при повышенном риске по данным биопсии	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	ННО	Да	ННО	ННО	Да

*Примечание.* ACS – Американская противораковая ассоциация; ACP – Американская коллегия врачей; ASTRO – Американское общество терапевтической радиологии и онкологии; AUA – Американская урологическая ассоциация; EAU – Европейская ассоциация урологов; ESMO – Европейское общество медицинской онкологии; USPSTF – Рабочая группа США по профилактическому службам; ННО – ничего не опубликовано

1)\* Силу рекомендаций – см. табл. 6

2)\* Не на рутинной основе, по личному решению

3)\* Кроме мужчин с нарушением мочеиспускания

4)\* Как часть номограмм с ППК и градацией результатов биопсии по Глисон (таблицы Партена)

5)\* После лучевой терапии

6)\* У мужчин с общим ПСА от 4 до 10 мкг/л и отрицательными результатами ППК

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 1 КОЛЛЕГИИ NACB  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ВЫБОР МАРКЕРА ОПУХОЛИ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В настоящее время самым полезным сывороточным маркером опухоли для ведения больных РПЖ является ПСА, и его определение требуется на всех стадиях заболевания. Уровень обоснованности: III; сила рекомендации: А.

Значение медианы уровня ПСА в популяции составляет < 0,6 мкг/л для мужчин до 50 лет, у большинства которых в будущем возможны признаки и симптомы рака и ДГПЖ [130, 133, 134]. 80 % процентиль близок к 1 мкг/л, а 90 % — к 1,25

мкг/мл [130]. Верхний уровень нормы по 95 % перцентилю у мужчин до 50 лет никогда не встречался в клинической практике, но соответствовал бы примерно 1,5 мкг/л. Умеренное увеличение уровня ПСА у более пожилых мужчин отражает повышение частоты доброкачественных заболеваний простаты. Популяционные исследования ПСА у мужчин 50–70 лет показывают, что у 8–9 % уровень ПСА до 4,0 мкг/л, тогда как у 11–12 % уровень составляет до 3,0 мкг/мл, а у 20 % – до 2 мкг/мл [135].

Многочисленными исследованиями показано, что у мужчин с умеренно повышенным уровнем ПСА (4–10 мкг/мл) гистологические результаты при биопсии подтверждают присутствие рака предстательной железы в 25–35% случаев [136, 137]. Когда уровень ПСА в сыворотке превышает 10 мкг/л, специфичность таких результатов по отношению к РПЖ составляет 40–50 % и даже выше. Согласно рекомендациям, принятым в настоящее время в США, большинство мужчин старше 50 лет должны подвергаться ежегодному определению концентрации ПСА в сыворотке крови и пальцевому ректальному исследованию; а также если результаты пальпациистораживают, а уровень ПСА не ниже 4,0 мкг/л, следует рекомендовать проведение биопсии [138]. По рекомендациям NICE, уровень ПСА в сыворотке сам по себе является слабым предсказательным признаком РПЖ и не должен автоматически приводить к биопсии, особенно ввиду того, что многие опухоли, диагностированные по такому признаку, не создают особого риска и мало сказываются или не сказываются на ожидаемой продолжительности жизни [121, 139].

Все эти рекомендации имеют свои ограничения, подробнее рассмотренные в недавнем обзоре [140]. Граничная величина для ПСА на уровне ниже 4 мкг/л служит порогом для принятия клинического решения. Порог, определенный по результатам исследования оптимального сочетания чувствительности и специфичности определения ПСА в конкретной когорте, и распределение величин, найденное в том же исследовании, уже не считается общеприменимым [141]. Рекомендации использовать данный порог оспаривают. Также оспаривают то, следует ли принимать решение о биопсии предстательной железы только на основании единой пороговой величины, например все тех же 4 мкг/л. Снижение пороговых значений повышает выявляемость РПЖ за счет увеличения числа пациентов, которым рекомендуется сделать биопсию. Однако было показано и то, что у 20 % или больше мужчин с уровнем ПСА от 2,0 (или 3,0) до 4,0 мкг/мл имеется РПЖ по результатам биопсии [142, 143]. Эти данные были подтверждены в недавнем исследовании, где РПЖ был выявлен у 15,2 % из 2950 подвергнутых биопсии

мужчин с концентрацией ПСА выше 4,0 мкг/мл [128]. В этом исследовании было показано, что у мужчин 62–91 года распространенность РПЖ повышается с 6,6 % при концентрации ПСА 0–0,5 мкг/л до 10 % при ПСА 0,6–1,0 мкг/л, до 17 % при ПСА 1–2 мкг/л до 23,9 % при ПСА 2,1–3,0 мкг/л, до 29,6 % при ПСА 3,1–4,0 мкг/л [128]. Также при повышении ПСА возрастала распространенность опухолей с высоким уровнем злокачественности. Таким образом, положительная предсказательная способность определения ПСА для выявления РПЖ по результатам биопсии одинакова у мужчин с уровнем ПСА 2–4 мкг/л и 4–10 мкг/л [136, 144].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 2 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ГРАНИЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ  
КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ**

С учетом противоречий относительно использования ПСА для выявления очень мелких опухолей, сообщения о преимуществах снижения граничных величин для принятия клинических решений ниже 4 мкг/л слишком неопределенные для того, чтобы давать общие рекомендации. Граничные величины ниже общепринятого уровня 4 мкг/л должны повысить чувствительность при одновременном снижении специфичности, если не проводить дополнительные тесты и не принимать другие меры для повышения специфичности. И наоборот, граничные уровни ПСА выше 4 мкг/л снизят чувствительность, что приведет к упущениям при выявлении клинически значимых опухолей у пациентов, которым может быть полезно раннее начало лечения. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: В.

Универсальные рекомендации по ежегодному определению ПСА у мужчин старше 50 лет [138] являются слишком упрощенными и влияют на частоту проведения таких тестов на основании индивидуального риска, оцененного по ранее определенным уровням ПСА. Например, у 55-летнего мужчины с исходным уровнем ПСА 0,4 мкг/л риск РПЖ гораздо ниже, чем у мужчины того же возраста с исходным уровнем ПСА 3,3 мкг/л. Для оценки полезности ПСА для выявления мужчин, у которых после определения концентрации ПСА РПЖ был или не был диагностирован, использовали замороженные образцы сыворотки и информацию о результатах медицинских обследований в Финляндии [126] или информацию проекта по оценке здоровья врачей (Physicians' Health Study) [145]. Из данных, полученных в Финляндии, следует, что у пациентов с уровнем ПСА между 2,0 и 3,0 мкг/л относительный риск РПЖ в 5,5 раз выше, чем у имеющих уровень ПСА ниже 1 мкг/л. Во втором исследовании концентрация ПСА

Маркеры, изучаемые для использования при раке предстательной железы \*

Показатель	Предлагаемое применение и комментарии	Фаза разработки	Уровень обоснованности**	№ по списку литературы
<i>Маркеры в крови</i>				
Фракции ПСА: комплексы ПСА, проПСА, интактный ПСА, доброкачественный ПСА	Абсолютная концентрация в сыворотке и доля от общего ПСА могут помочь при различении между злокачественным и доброкачественным процессами	Проходит оценку (тест-системы в разработке)	IV, V	536–538
Человеческий калликреин-2	Имеет на 80 % общую аминокислотную последовательность с ПСА и продуцируется эпителием простаты в 50–100 раз меньших концентрациях, чем ПСА. Обычно повышается при РПЖ по сравнению с ДГПЖ, более чувствителен по сравнению с ПСА в выявлении экстракапсулярного распространения	Проходит проверку	—	538, 539
Инсулиноподобный ростовый фактор-1 (IGF-1) и связывающий его белок (IGFBP-3)	Высокая концентрация в сыворотке связана с высоким риском рака простаты. <i>IGFBP-3</i> можно выявлять в тканях тест-системой ProstaScint. Концентрация в сыворотке крови при РПЖ повышена. Помогает различать между РПЖ и ДГПЖ или отсутствием заболевания. Также исследуется в качестве терапевтической мишени	Проходит проверку	IV, V	540, 541
<i>Молекулярные маркеры в ткани предстательной железы</i>				
ПСА-3	Антиген-3 рака простаты (специфический для простаты ген, не кодирующий белок) экспрессируется в карциноме простаты на высоком уровне при сравнении с другими тканями мочеполового тракта и непораженными тканями предстательной железы. После интенсивной ПРИ в моче определяют мРНК ПСА. Эта мРНК не транслирует белок	Проходит проверку	IV, V	542, 543
$\alpha$ -Метилацил-КоА-рацемеза	Митохондриальный и пероксисомный фермент, участвующий в биологическом окислении. Экспрессируется на высоком уровне в карциноме простаты. Выявляется в тканях иммуногистохимическими методами и в сочетании с потерей маркеров базальных клеток (базальных цитокератинов, белка p63), может быть полезным при диагностике РПЖ при прицельной биопсии. Оценка гуморального ответа может дополнять скрининг ПСА при выявлении значительных опухолей	Проходит проверку (ткани и моча)	IV, V	544–548
Глутатион-S-трансфераза- <i>pi</i> ( <i>GSTPi</i> )	Защищает клетки от окислительного повреждения. Экспрессия в ткани карциномы простаты снижена из-за гиперметилирования промотора и отличается от имеющей место при ДГПЖ. Статус промотора гена <i>GSTPi</i> по метилированию можно количественно оценивать с помощью ПЦР в ткани предстательной железы, клетках, получаемых из сыворотки, мочи и семенной плазмы	Проходит проверку в клиническом испытании	IV, V	551, 552
Метилирование набора маркеров	Гиперметилирование набора маркеров в сочетании с гистологическим исследованием может помочь в выявлении РПЖ. Аберрантные профили метилирования в образцах ткани предстательной железы коррелируют с клинико-патологическими признаками неблагоприятного прогноза	Проходит проверку	IV, V	551, 552
Теломеразная активность	Теломеразная активность выявляется в большинстве карцином простаты, но не в доброкачественных тканях. Совершенствование метода выявления теломеразы может сделать этот маркер полезным при раннем выявлении РПЖ в образцах ткани или мочи	Проходит проверку	IV, V	553, 554

Показатель	Предлагаемое применение и комментарии	Фаза разработки	Уровень обоснованности**	№ по списку литературы
<i>Клеточные /генные тесты</i>				
Обратнотранскриптная полимерная цепная реакция (ОТ-ПЦР) на циркулирующих клетках предстательной железы для выявления мРНК ПСА, калликрейна и специфичного для предстательной железы мембранного антигена ( <i>PSMA</i> )	Определение интенсивности слушивания клеток предстательной железы/опухоли в кровь с помощью ОТ-ПЦР на мРНК ПСА, калликрейна-2 или <i>PSMA</i> как способ выявления локализованной или распространенной стадии опухоли	Проходит оценку в клиническом исследовании	IV, V	556, 557
<i>PTEN</i>	Фосфатаза фосфолипидов, функционирующая как супрессор опухолей путем ингибирования передачи сигналов через фосфатидилинозитол-3-киназу/протеинкиназу <i>B (PI3K/Akt)</i> . Соматические мутации гена этого фермента найдены в некоторых опухолях предстательной железы. Соответствующий белок можно выявлять иммуногистохимическими методами, а снижение его уровня коррелирует с более высокой стадией и злокачественностью	Проходит проверку	IV, V	556, 557
<i>CDKN 1B (p27)</i>	Ингибитор циклинзависимой киназы. Снижение уровня белка в ткани опухоли предстательной железы коррелирует с тяжестью прогноза	Проходит проверку	IV, V	558, 559
<i>Ki-67</i>	Маркер клеточной пролиферации. Доля клеток, окрашиваемых на Ki-67, коррелирует с тяжестью прогноза	Проходит проверку	IV, V	560
Потеря хромосомного участка <i>8p22</i> и амплификация участка <i>8q24 (c-MYC)</i>	Повышенная экспрессия <i>8q24</i> , особенно в сочетании с потерей <i>8q22</i> , выявляемая флуоресцентной гибридизацией <i>in situ (FISH)</i> , связана с прогрессией РПЖ на стадии <i>pT2N0M0</i> , <i>pT3N0M0</i> и <i>pT3N1-3M0</i>	Проходит проверку	IV, V	561
Антиген стволовых клеток предстательной железы ( <i>PSCA</i> )	Белок клеточной поверхности, обнаруживаемый, главным образом, в предстательной железе. Повышенная экспрессия наблюдается во многих карциномах простаты высокой степени злокачественности и в большинстве метастатических поражений. Коррелирует с поздними стадиями заболевания, выявляется в ткани предстательной железы с помощью FISH, ПЦР и иммуногистохимии	Проходит проверку	IV, V	562

\* На основании табл. 3 в [563]; \*\* уровень обоснованности — см. в табл. 6

в сыворотке достигала в среднем 2–3 мкг/л за пять лет до того, как РПЖ выявляли при пальцевом ректальном исследовании. Недавно была установлена сильная связь между уровнем ПСА в образцах крови, собранных за 20 лет до постановки диагноза РПЖ, в большой репрезентативной популяции шведов 44–50 лет, у которых ранее определение ПСА не проводили. Из этих данных и других результатов [129] следует, что стратификация риска в начале среднего возрастного периода может быть важна для пересмотра существующих несовершенных стратегий раннего выявления РПЖ. Ряд дополнительных вопросов, важных для программ скрининга, рассмотрен ниже.

#### Возрастные референтные интервалы концентрации ПСА

Поскольку у мужчин старше 40 лет уровень ПСА с возрастом постепенно повышается, были предложены возрастные интервалы концентрации ПСА в надежде, что это повысит выявляемость рака в более молодых возрастных группах при снижении граничных значений и повысит специфичность в старших группах при повышении граничных значений [146]. Хотя консенсуса по этому вопросу нет, мнения многих экспертов, включая большинство тех, кто состоит в Национальной универсальной противораковой сети в США, склоняются к тому, что у более молодых мужчин для принятия клини-

ОБЗОРЫ

ческих решений следует использовать граничные величины ниже 4,0 мкг/л. Однако в NACB все еще нет уверенности в том, что такой протокол будет полезным при отсутствии дополнительных тестов, которые могли бы значительно повысить диагностическую специфичность (то есть уменьшить число ненужных биопсий). В то же время, NACB советует проявлять осторожность при повышении граничных величин выше 4,0 мкг/мл, потому что это может приводить к неудачам в выявлении клинически значимых опухолей у мужчин, которым может быть полезным раннее начало лечения [147]. Поэтому, в отличие от прежних рекомендаций [148], NACB не одобряет использование возрастных диапазонов нормы для ПСА.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 3 КОЛЛЕГИИ NACB  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ВОЗРАСТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ НОРМЫ ДЛЯ ПСА**

Не следует применять возрастные интервалы нормы для ПСА. Уровень обоснованности: экспертное мнение; сила рекомендации: В.

***Повышение специфичности определения ПСА при скрининге на рак предстательной железы***

Суммарный ПСА в крови примерно соответствует сумме свободного ПСА (свПСА) и ПСА в стабильном комплексе с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином. Свободная фракция составляет от 5 % до более чем 40 % от общего ПСА [149]. Свободные и связанные формы можно раздельно детектировать с помощью имеющихся в продаже тест-систем без какой-либо существенной перекрестной реактивности [150]. Для повышения специфичности определения общего ПСА в целях раннего выявления рака простаты предложен ряд подходов. В этом контексте оценена плотность ПСА [151–153], скорость изменения уровня ПСА [154], период удвоения уровня ПСА [155, 156], доля свПСА [157–161], но только последний из этих подходов оценен в практическом плане и внедрен в клинику. У мужчин с доброкачественной гиперплазией свПСА обычно выше, чем при РПЖ (без доброкачественной гиперплазии). К несчастью, наличие ДГПЖ и опухоли осложняет интерпретацию результатов определения свПСА [162]. Тем не менее, в систематическом обзоре (2005) было предложено использовать свПСА для снижения числа ненужных биопсий, особенно при уровне ПСА 4–10 мкг/мл [163]. В соответствии с недавно проведенным метаанализом [146], комитет NACB и Европейская группа по маркерам опухолей [148] рекомендуют использовать свПСА для различения пациентов с РПЖ и ДГПЖ в отдельных группах высокого риска, напри-

мер если общий ПСА ниже 10 мкг/л и результаты пальцевого ректального исследования отрицательные. В частности, свПСА может быть полезным в выявлении пациентов с РПЖ, несмотря на исходно отрицательные результаты биопсии. Низкий свПСА у пациентов может свидетельствовать о высоком риске злокачественного заболевания, диагноз может стать более надежным после повторной биопсии. Ценность этой рекомендации уменьшается необходимостью валидации граничных величин свПСА и общего ПСА для принятия клинических решений при использовании разных тест-систем [165].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 4 КОЛЛЕГИИ NACB  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ свПСА В ДИАГНОСТИКЕ**

Определение свПСА рекомендуется в качестве вспомогательной меры для различения пациентов с РПЖ и ДГПЖ, когда уровень общего ПСА находится в диапазоне 4–10 мкг/л, а результаты пальцевого ректального исследования отрицательные — чаще всего у пациентов, подвергающихся повторной биопсии, в отдельных группах высокого риска и, особенно, для выявления пациентов, у которых имеется РПЖ, несмотря на исходно отрицательные результаты биопсии. Граничные величины должны быть установлены для каждого сочетания тест-систем для общего и свободного ПСА. Уровень обоснованности: I; сила рекомендации: А.

Более 95 % выявляемых иммунохимическими методами комплексов ПСА (кПСА) связаны  $\alpha_1$ -антихимотрипсином, а остальные 5 % — с другими лигандами, такими как ингибитор  $\alpha_1$ -протеазы [157, 166–168]. ПСА, связанный с  $\alpha_2$ -макроглобулином, существующими иммунохимическими методами не выявляется. Уровень кПСА в крови можно определять либо с помощью прямого определения ПСА в стабильном комплексе с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином [157, 158, 169], когда вначале блокируется реактивность со свПСА, а затем определяется кПСА [170], либо непрямым методом — вычитанием результатов определения свПСА из результатов определения общего ПСА [171] при использовании двух методов, предназначенных для совместного использования или соответствующим образом стандартизованных. Определение одного кПСА сравнимо с определением общего ПСА в смысле выявления рака, но при этом несколько более специфично в более узком диапазоне концентраций [172]. Однако определение одного кПСА не достигает специфичности, которая возможна при использовании доли свПСА [170].

### *Рекомендации по раннему выявлению рака предстательной железы*

Американское противораковое общество опубликовало руководство по ранней диагностике РПЖ. В этом руководстве мужчинам старше 50 лет и с ожидаемой продолжительностью жизни, по меньшей мере, 10 лет рекомендуется ежегодное пальцевое ректальное исследование и определение ПСА в сыворотке крови [138]. Хотя определение ПСА считается наилучшим лабораторным маркером из числа доступных в настоящее время, рекомендуется, по возможности, дополнять его результатами пальцевого ректального исследования. Скрининг в более раннем возрасте (45 или даже 40 лет) оправдан у лиц с повышенным риском, в том числе у афроамериканцев или родственников первой степени родства с больными РПЖ. В обеих группах РПЖ часто развивается на несколько лет раньше, чем в общей популяции, и имеет тенденцию к большей агрессивности [173].

Рекомендуется наблюдение с определением ПСА в группах повышенного риска, начиная с 40 лет, в зависимости от результатов определения ПСА. Если он ниже 1 мкг/мл, тестирование следует возобновить в 45 лет; если он выше 1 мкг/л, но ниже 2,5 мкг/л, тесты следует проводить ежегодно; если уровень ПСА не ниже 2,5 мкг/л, следует рассматривать целесообразность биопсии [138].

Эти рекомендации не поддерживают проведения массового скрининга, но подтверждают, что каждого мужчину необходимо информировать о преимуществах и ограничениях скрининга РПЖ, чтобы он принял собственное решение, как это рекомендуется, например, в Англии в программе по контролю риска РПЖ (Prostate Cancer Risk Management Program [174] и в руководстве NICE [121, 139, 174]. В них большее внимание, чем прежде, уделяется информированному согласию со стороны пациента. Эта тема недавно была предметом систематического обзора, в котором были установлены и оценены меры, помогающие принятию решения по определению ПСА [175]. Был сделан вывод, что помощь в принятии решения об исследовании ПСА повышает уровень осведомленности о результатах этого анализа, по меньшей мере, в краткосрочной перспективе. При этом надо учитывать многие моменты, в том числе несоответствие между заболеваемостью РПЖ и смертностью от него, поскольку РПЖ имеют гораздо больше мужчин, чем погибают по этой причине. Однако при раннем выявлении появляется возможность излечения заболевания. Метастатический рак в США в настоящее время составляет только 5 % исходных диагнозов — разительное снижение по сравнению с 50 % до внедрения анализа ПСА [122]. Тем не менее, неопределенность в вопросе о лечении ранних стадий этого заболевания, в том числе локализованных форм, все еще слишком велика.

### *Выгоды раннего выявления рака предстательной железы*

По причине множества неясностей в лечении рака простаты продолжают дискуссии о выгоде ранней диагностики, и не все медицинские организации выступают в защиту рутинного скрининга на рак простаты [176]. Хотя Американская урологическая ассоциация поддерживает политику Американского противоракового общества по раннему выявлению рака предстательной железы, рекомендации других организаций, в том что касается скрининга РПЖ, могут различаться [177, 178]. Аргументы против скрининга основаны на том факте, что в рандомизированных исследованиях до сих пор не были получены убедительные свидетельства того, что раннее выявление и лечение РПЖ влияют на общую смертность, тогда как стандартное лечение неметастазирующего РПЖ связано со значительной частотой побочных эффектов. В настоящее время в США Рабочая группа по профилактике, Американская академия семейных врачей, Американская коллегия врачей, Национальный раковый институт и EGTM не рекомендуют популяционный скрининг РПЖ [177, 178]. Беспокойство связано, главным образом, с тем, что существующие способы скрининга приводят к избыточному выявлению и лечению ранней стадии заболевания, которое может не иметь клинического значения, как это было рассмотрено в недавнем обзоре [179].

NACB и EGTM считают, что широкое внедрение скрининга РПЖ в общей популяции следует отложить в ожидании окончательных результатов все еще проводимых проспективных рандомизированных исследований, в частности Европейского рандомизированного скрининга рака простаты (ERSPC) [180], которые достаточно обеспечены ресурсами, чтобы определить, может ли раннее выявление РПЖ повлиять на смертность от него. ERSPC проводится уже 10 лет, и результаты будут представлены после его завершения [181]. Длительные многоцентровые исследования для оценки влияния скрининга на РПЖ на выживаемость также проводятся в США под эгидой Национального ракового института и Службы здравоохранения [182].

В отсутствии четких доказательств общей пользы от скрининга РПЖ, сторонники скрининга указывают на связь между определением ПСА и ранним выявлением рака, с одной стороны, и снижением смертности от РПЖ — с другой. Примером могут быть данные сравнения популяций, прошедших сплошной и выборочный скрининг в Австрии [183]. Ожидаемая смертность от РПЖ оказалась значительно ниже в Тироле, где скрининг охватывал большую популяцию [184]. Снижение смертности было связано с выявлением более ранних стадий рака, в частности неметастазирующих форм. Был сделан вывод, что ран-



нее выявление и доступность эффективного лечения привели к соответствующему улучшению выживаемости, зависящему от данного заболевания. Такая же тенденция отмечена в данных, полученных при выполнении программы SEER Национального ракового института США, и в исследовании, проведенном в округе Олмстед (штат Миннесота) [185], а также из сравнения смертности от рака предстательной железы в США и Англии в 1975 и 2004 гг. [186].

Хотя из самых последних публикаций следует, что выявление более ранних стадий и последующее лечение локализованного РПЖ, выявленного с помощью ПСА, уменьшает смертность, открытым остается вопрос, влияет ли ранее выявление и лечение на течение заболевания, поскольку наблюдаемые выгоды могут быть результатом смещений в выборках и временных шкал [187]. Стадия может больше зависеть от агрессивности опухоли, чем от времени постановки диагноза, а раннее выявление может не сказываться на смертности. В какой-то степени на изменения в статистике смертности может влиять повышение доли локализованных опухолей, подвергнутых лечению [181].

В настоящее время нет достаточных оснований для того, чтобы поддерживать или отвергать рутинное использование массового, выборочного или условного скрининга на основе ПСА, и столь же неясно, следует ли давать советы против такого скрининга, если его успешность все еще может быть подтверждена. Сейчас нет надежных свидетельств, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые позволили бы делать выводы о влиянии скрининга на качество жизни, о его недостатках или о экономическом значении. Для обоснованных решений относительно скрининга РПЖ требуются результаты двух текущих крупномасштабных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых станут доступными в ближайшие несколько лет [188].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 5 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Решение о том, можно ли рекомендовать широкое внедрение скрининга с использованием ПСА для выявления РПЖ, следует отложить в ожидании результатов текущих проспективных рандомизированных исследований такого скрининга (например, результатов Европейского рандомизированного скрининга РПЖ, которые будут опубликованы после его завершения). Уровень обоснованности: III, сила рекомендации: А.

**ПСА в лечении больных**

Оптимальный режим лечения ранних стадий РПЖ еще предстоит найти. Лечебные возможности включают активное наблюдение, радикальную простатэктомию или лучевую терапию (дистанционное или

внутриканальное облучение) [139]. Альтернативные варианты (криохирургия или сфокусированное ультразвуковое облучение высокой интенсивности) ждут оценки отдаленных результатов. Пациентам с далеко зашедшими стадиями и метастазами обычно предлагают гормональную терапию для защиты простаты от андрогенной стимуляции. Синтез ПСА дифференцированными клетками резко нарушается вследствие такой терапии, и уровень ПСА в крови отражает опухолевую нагрузку иначе, чем до того, как предстательная железа была лишена андрогенной стимуляции. Когда опухоль становится рефрактерной к гормональной терапии первой и второй очереди, пациентов можно направить на химиотерапию или применять экспериментальные схемы лечения разными агентами (например, Таксотером). Определение ПСА в крови играет важнейшую роль во всех аспектах лечения РПЖ — от наблюдения до выбора оптимального лечения и оценки прогноза и, далее, мониторинга после лечения. Определение свПСА, как оказалось, не дает никаких преимуществ по сравнению с общим ПСА при наблюдении больных РПЖ [189].

Тактика лечения РПЖ после постановки диагноза критическим образом зависит от того, ограничена ли опухоль только предстательной железой. Радикальная простатэктомия является основным вариантом лечения для пациентов с опухолью, ограниченной только предстательной железой, хотя больным с экстракапсулярной опухолью радикальная операция тоже может быть полезной [190]. Однако распространенность опухоли трудно определить точно. ПСА сам по себе в этом смысле не информативен [191], но с учетом клинической стадии и балльной оценки по Глиссону может дать обоснованную оценку патологической стадии локализованной опухоли предстательной железы. Опубликованы предиктивные таблицы, которые содержат эти параметры [192–194]. Их применяют врачи для оценки вероятности того, что опухоль ограничена самой предстательной железой и есть показания к радикальной простатэктомии. NICE рекомендует, чтобы оценку риска для всех, кому диагноз РПЖ поставлен впервые, проводили, с учетом всех этих параметров, специалисты междисциплинарной группы урологов [121, 139].

Определение динамики концентрации ПСА во времени (скорость изменения концентрации ПСА, или время удвоения уровня ПСА) впервые было использовано в 1992 г. [154], причем быстрое возрастание ПСА свидетельствовало о повышенном риске развития рака простаты в будущем. Из результатов ряда последующих работ также можно сделать вывод, что более быстрое повышение уровня ПСА до лечения коррелирует с агрессивностью опухоли и ранними рецидивами после лечения. В недавних исследованиях [195, 196] было показано, что скорость роста ПСА,

превышающая за год до диагноза 2,0 мкг/л в год, достоверно связана со смертностью от РПЖ. Также получены данные о том, что скорость повышения концентрации общего ПСА можно использовать для предсказания развития угрожающего жизни РПЖ за 15 лет до постановки диагноза [197]. Однако чтобы показать, что скорость повышения уровня ПСА имеет важное клиническое значение, должно быть однозначно показано, что многопараметрическая модель, которая включает как уровень ПСА, так и скорость его повышения (помимо возраста и времени диагноза), более точна, чем модель, которая учитывает только ПСА. Такого уровня обоснованности не удалось достигнуть даже в самых свежих публикациях на эту тему.

После успешной операции ПСА должен снизиться до невыявляемых значений [189, 199]. Стойкое повышение ПСА свидетельствует об остаточной болезни. Однако обратное справедливо не всегда. Невыявляемый уровень ПСА не обязательно свидетельствует об успехе лечения. До обнаружения выявляемых количеств ПСА может пройти много времени. Чаще всего остаточная болезнь дает знать о себе в срок до трех лет после операции. У 20–30 % пациентов после радикальной простатэктомии остаточная болезнь обнаруживается в первые 10 лет после операции.

Повышение концентрации ПСА после радикальной простатэктомии является лабораторным маркером рецидива (ПСА-рецидив), который обычно опережает другие признаки на несколько лет. Однако не все пациенты с лабораторным маркером рецидива дойдут за всю свою жизнь до клинических симптомов и метастатического распространения опухоли и им потребуется лечение [200, 201]. Факторы, которые способны предсказывать время развития метастазов, включают время проявления лабораторных маркеров рецидива, степень злокачественности опухоли (баллы по Глиссону) и время удвоения уровня ПСА [156, 161]. Эти параметры можно использовать для оценки вероятности того, что пациенты останутся без явных метастазов, и для стратификации больных по степени риска для принятия оптимальных клинических решений.

Важными областями клинического использования определения ПСА являются мониторинг ответа на первичное лечение и оценка результатов последующего лечения. Определение ПСА дает важную информацию об эффективности хирургической операции или рентгенотерапии, помогает в оценке вероятности наличия остаточной болезни (локальной или отдаленной), указывает на рецидив метастазов до того, как их можно выявить обычными диагностическими процедурами, и является полезным дополнением в оценке лечебного ответа.

ПСА может быть самым ранним маркером эффек-

тивности лечения или появления рецидивов, и в качестве такового влияет на самочувствие пациента. Для некоторых больных может быть лучше прекратить анализы ПСА, особенно при отсутствии эффективных альтернативных способов справиться с последствиями нежелательных результатов [148].

#### *Определение ПСА во время наблюдения за пациентами после лечения рака предстательной железы*

После лечения, по мнению комиссии, единственный результат определения ПСА на уровне предела выявления недостаточен для выявления рецидива. Гораздо более надежным признаком является повышение уровня ПСА, доказанное при повторном или серийном определении [121, 139, 202]. После радикальной простатэктомии ПСА в крови снижается до неопределимого уровня, если опухоль была ограничена только предстательной железой и вся остаточная ткань была полностью удалена. Из выявления устойчивого повышения ПСА может следовать либо неполная резекция, либо наличие метастазов. Если при этом использовать сверхчувствительные тест-системы, следует установить рабочий предел детектирования, который должен соответствовать наименьшим регистрируемым величинам.

В настоящее время имеются неоднозначные свидетельства о клинической выгоде регистрации РПЖ на основании уровня ПСА ниже 0,4 мкг/л [200]. Однако недавно было показано, что лучевая терапия по жизненным показаниям после простатэктомии дает наилучшие результаты, когда уровень ПСА очень низкий, не превышающий 0,5 мкг/л [203]. Пределы для выявления рецидивов после лучевой терапии менее ясны по причине того, что снижение ПСА в таких случаях происходит медленнее. Американское общество терапевтического облучения и онкологии определило лабораторный рецидив как повышение концентрации на 2 мкг/л выше нижнего достигнутого уровня после внешнего облучения в сочетании или без сочетания с гормональной терапией [204].

Мониторинг с использованием результатов определения ПСА после лечения РПЖ в клинической практике, в основном, сохраняется, хотя клиническая применимость результатов анализа варьирует и зависит от стадии заболевания у отдельного больного. Недавно было отмечено, что недостаточность качественной информации и клинических испытаний задерживает разработку рекомендаций для лечения РПЖ, но соблюдение уже существующих рекомендаций, вероятно, улучшит результаты лечения и при этом снизит уровень применения ненужных и дорогостоящих терапевтических вмешательств [140]. Определение ПСА обладает высокой чувствительностью в выявлении рецидивов после радикальной простатэктомии, но менее чувствительно в выявлении

рецидивов после лучевой терапии. При мониторинге гормональной терапии определение ПСА обеспечивает чувствительность при оценке ответа на лечение и выявлении продолжающегося роста опухоли (рецидивов). Однако у больных с далеко зашедшими стадиями с рецидивами после снятия андрогенной блокады применимость ПСА в предсказании исхода лечения ограничена.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 6 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПСА ПРИ НАБЛЮДЕНИИ  
ЗА БОЛЬНЫМИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Определение ПСА рекомендуют для ведения больных РПЖ для мониторинга их состояния после лечения. Уровень обоснованности: III; сила рекомендации: А.

**Использование номограмм, учитывающих  
концентрацию ПСА при лечении рака пред-  
стательной железы**

Номограммы, учитывающие один или более чем один фактор, являются наиболее надежным средством для индивидуализации терапии и отражают последние достижения в этой области [205]. Вместо упования на опыт врача или общую оценку риска в популяции, номограмма позволяет оценивать возможности лечения или прогноз на основе компьютерных моделей, использующих регрессионный анализ пропорциональных рисков по Коксу. Предсказания исхода на основе таких моделей несовершенны, но номограммы могут быть чрезвычайно полезными, помогая в принятии решений. Иногда бывает трудно выбрать наилучшую номограмму, когда несколько моделей применимы к одной и той же клинической ситуации. Для предсказания рецидивов заболевания после радикальной простатэктомии были разработаны предоперационные и послеоперационные номограммы [205, 206], учитывающие ПСА вместе с балльными оценками по Глиссону и другими параметрами.

**Подготовка и хранение образцов для анализа**

Желательно брать кровь до любых воздействий на предстательную железу, таких как пальпация, цитоскопия или биопсия [166]. Если взять кровь до пальпации невозможно, разумно будет подождать после нее несколько дней и только затем получить кровь для исследования ПСА, хотя у большинства мужчин пальпация не вызывает клинически значимых изменений уровня ПСА в крови [166]. После биопсии предстательной железы или операции на ней рекомендуемая задержка перед взятием крови для анализа ПСА составляет несколько недель, необходимых для того, чтобы стабильные комплексы ПСА- $\alpha_1$ -антихимотрипсин были выведены из крови, хотя почки быстро выводят свПСА, высвободившийся из простаты при проведении этих процедур [208, 209].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 7 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ  
ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПСА — ВОЗДЕЙСТВИЯ  
НА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЮ ЖЕЛЕЗУ**

Образцы крови следует получать до проведения любых манипуляций на предстательной железе и через несколько недель после лечения простатита. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

Для уменьшения количества артефактов, возможных *in vitro*, кровь следует центрифугировать для отделения сыворотки или плазмы в пределах 3 ч после ее получения [210]. Сыворотку или плазму можно хранить в холодильнике до 24 ч без потери ПСА. Если анализ задерживается на больший срок, необходимо замораживать образцы, предпочтительно до температуры  $-30^{\circ}\text{C}$  или ниже. Длительное хранение желательно осуществлять при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Имеются данные о том, что свПСА более подвержен потере иммунореактивности, чем кПСА [166, 161], и что свПСА теряет ее медленнее в плазме, чем в сыворотке [210].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 8 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ ПРИ ОБРА-  
ЩЕНИИ С ОБРАЗЦАМИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПСА**

Образцы крови следует центрифугировать и надосадочную жидкость хранить в холодильнике в пределах 3 ч после получения венозной крови. Эта рекомендация особенно касается свПСА, более лабильного, чем общий ПСА. Образцы можно хранить в холодильнике до 24 ч, но если анализ невозможен в пределах этого срока, их следует замораживать (минимум  $-20^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно  $-30^{\circ}\text{C}$  или ниже). Для длительного хранения следует замораживать образцы до  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: В.

**Стандартизация методов определения ПСА**

В настоящее время для определения ПСА используют два эталонных стандарта: один восходит к Международным стандартам ВОЗ, второй — к стандарту фирмы Hybritech Inc. Большинство клиницистов признается, что все тест-системы для определения ПСА дают сравнимые результаты и что различия в результатах, скорее всего, связаны с патофизиологическими изменениями в железах предстательной железы. Хотя и считается, что результаты определения ПСА в разных лабораториях и разными тест-системами сопоставимы, это не обязательно так [212]. В разных практических руководствах существуют разногласия по вопросу о том, какими «цифрами» следует руководствоваться в конкретных случаях, но в этих руководствах редко указываются характеристики разных аналитических методов.

На практике между тест-системами для определения ПСА существуют значительные различия. Исторически первой широко используемой и одобренной в FDA тест-системой была Hybritech Tandem-R PSA. Этот тест был стандартизован по плотности ПСА 1,42 мг/мл на см, определенной в 1990 г. [213]. Затем тест-система Hybritech была принята медицинским сообществом и стала основой традиции принимать уровень 4,0 нг/мл за верхний предел нормы [141]. Второй широко используемой коммерческой тест-системой стала Abbott Imx, которая была стандартизована для приведения в соответствие с системой Hybritech. Другие тест-системы подгонялись под эти две [214]. Однако в 1995 г. с использованием количественного аминокислотного анализа было показано, что средняя плотность ПСА составляет, на самом деле, 1,84 мг/мл на см [215]. Было высказано предположение, что ошибка в исходной гравиметрической оценке была связана с присутствием связанной воды, солей и углеводов в лиофилизированном препарате. Суммарным результатом присутствия этих примесей было то, что исходные величины у Hybritech оказались примерно на 20 % выше, чем у первого международного стандарта ПСА (IRR 96/670), который предложила ВОЗ.

Первые международные стандарты для ПСА (IRR 96/670) и свПСА (IRR 96/688) были учреждены в 1999 г. на основе корректной величины оптической плотности. Эти два стандарта содержат ПСА, полученный из семенной плазмы. IRR 96/670 представляет собой смесь ПСА и  $\alpha_1$ -антихимотрипсина в соотношении 90:10 для имитации условий плазмы крови, а IRR 96/688 содержит только свПСА. В редакционном вступлении к отчету ВОЗ, озаглавленному «Первый международный стандарт ВОЗ для простатического специфического антигена: начало конца разнобоя в анализах», был сделан вывод, что эти стандарты должны привести к большему соответствию между результатами анализа ПСА, когда производители тест-систем начнут калибровать их по новым стандартам [217]. В настоящее время рекомендуется, чтобы тест-системы для определения ПСА, применяемые в Англии Национальной службой здоровья, проходили точную калибровку по соответствующему международному стандарту и чтобы они были сравнимыми [218]. При этом необходимо предусмотреть формальные процедуры ежегодного подтверждения удовлетворительных рабочих характеристик таких тест-систем. Ряд исследований позволяют сделать вывод, что после внедрения международного стандарта сопоставимость тест-систем стала лучше, но между ними все равно сохраняются различия, которые могут приводить к неправильным клиническим интерпретациям результатов, когда разные тест-системы используют для определения ПСА у одного пациента [218–220].

### *Проблемы, связанные с проведением исследований и отчетами*

Результаты определения ПСА чаще всего используют в сочетании с результатами объективного обследования больного при скрининге на РПЖ. Один положительный результат всегда должен проверяться при повторном определении ПСА в образцах, взятых независимо, и только после этого можно направлять пациента на биопсию и гистологическое исследование. Такой протокол может значительно сократить число ненужных биопсий [221]. Диагноз рака простаты можно подтвердить только гистологическим исследованием.

Качество анализа необходимо контролировать с помощью контрольных материалов, содержащих ПСА в концентрациях, близких к пороговым, используемых для принятия клинических решений. Информация о характеристиках тест-систем, в том числе нижний предел детектирования (его часто определяют как концентрацию ПСА, ниже которой коэффициент вариации превышает 20 %) и коэффициенты вариации при концентрациях ПСА, близких к пороговым, должны быть доступны для клиницистов.

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ № 9 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПСА

В лаборатории следует определять нижний порог определяемых концентраций и сообщать о нем клиницистам. Необходимо проведение контроля качества анализа при этих концентрациях. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

### *Биологическая вариация*

При интерпретации данных по результатам определения ПСА у любого индивида или в серийно полученных образцах необходимо принимать во внимание вариабельность уровня ПСА в крови [207, 222]. В EGTM недавно был проведен анализ публикаций о вариабельности уровня ПСА и был сделан вывод, что у мужчин старше 50 лет при диапазоне уровня ПСА от 0,1 до 20 нг/мл биологическая вариация ПСА будет соответствовать 20 % [223]. У здоровых мужчин с концентрацией ПСА ниже 2 нг/мл биологическая вариация не превышает 14 % при том, что различия в пределах 30 % между последовательно проведенными анализами предложено считать клинически несущественными [224]. При мониторинге больных РПЖ предложено считать критическими различия порядка 50–60 %. С учетом внутрииндивидуального разброса, достигающего 20 %, и аналитического разброса в 5 % предлагается считать, что уровень ПСА должен измениться на 50 %, чтобы быть значимым при  $p < 0,05$  [223].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 10 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ПОСТАНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ ПРИ  
ОПРЕДЕЛЕНИИ ПСА – ВНУТРИИНДИВИДУАЛЬНАЯ  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАЦИЯ**

При интерпретации результатов определения ПСА необходимо принимать во внимание внутрииндивидуальную биологическую вариацию. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

Будет разумным дополнять отчет напоминанием о том, что результат однократно проведенного анализа ПСА не следует использовать в качестве единственного свидетельства злокачественного заболевания. В лабораторном отчете должен быть указан производитель тест-системы, в отчете необходимо обратить внимание на любые уместные в конкретном случае пороговые величины, значимые для принятия клинических решений, и при необходимости предупредить, что результаты не следует сопоставлять с результатами, полученными другими тест-системами, если сопоставимость не была подтверждена ранее [212, 220].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 11 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ПОСТАНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ ПРИ  
ОПРЕДЕЛЕНИИ ПСА – ИНФОРМАЦИЯ, КОТОРУЮ  
СЛЕДУЕТ ВКЛЮЧАТЬ В ОТЧЕТ ПО АНАЛИЗУ ПСА**

Отчеты должны содержать информацию о тест-системе, уместные в данном случае граничные значения для принятия клинических решений и напоминание о том, что результат однократно проведенного исследования не следует использовать в качестве единственного свидетельства наличия или отсутствия злокачественного заболевания. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

**Разработки на будущее**

Продолжаются работы по использованию маркеров опухолей для РПЖ. Они включают анализ опухолевых клеток в циркулирующей крови для оценки прогрессии опухоли и наличия (микро) метастазов.

Определение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови были разработаны и одобрены FDA для клинического использования с целью получения прогностической информации у женщин, страдающих раком молочной железы и поражением лимфоузлов [226]. Однако возможности выявлять и профилировать (микро)

метастатический рак предстательной железы в настоящее время ограничены. Для выделения и характеристики ЦОК был предложен ряд методов. ПЦР чувствительна и весьма специфична, если экспрессия определяемых генов ограничена опухолевыми клетками. Проточную цитометрию можно использовать для выявления и подтверждения идентичности ЦОК, но она не позволяет исследовать морфологию ЦОК и выявлять молекулярные изменения на субклеточном уровне. Иммуобилизация (например, на магнитных частицах) антител к эпителиальным молекулам клеточной адгезии позволяет концентрировать циркулирующие в крови клетки эпителиальных опухолей и исследовать их с помощью микроскопии. Недавно была разработана полуавтоматическая система, в которой используются иммуномагнитные методы захвата клеток с помощью антител к молекулам адгезии эпителиальных клеток и их окрашивание [227]. Сообщается о предсказательных признаках, основанных на определении ЦОК, при РПЖ; например, у больных метастатическим РПЖ выявление более 5 ЦОК в 7,5 мл крови предсказывает сокращение срока жизни без прогрессии опухоли и общее снижение выживаемости, причем число ЦОК в этом отношении более надежно, чем стандартные клинические параметры [228]. В случае рака простаты предварительные сообщения о наличии корреляции между числом ЦОК и мРНК специфического для простаты антигена или мембранного антигена и клиническими предсказательными признаками внушают определенные надежды. Эти данные недостаточно подтверждены, чтобы их можно было рекомендовать для клинической практики.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 12 КОЛЛЕГИИ НАСВ  
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ**

Несмотря на то, что первые результаты являются многообещающими, эти методы еще не прошли достаточную проверку, чтобы их можно было рекомендовать для обычной клинической практики. Уровень обоснованности: IV; сила рекомендации: С.

**Ключевые моменты: маркеры опухоли при раке простаты**

Определение ПСА в сыворотке, по-видимому, продолжает играть важную роль в диагностике и лечении РПЖ. Дальнейшие успехи в понимании этого заболевания позволят использовать эти маркеры в будущем еще эффективней.

Список литературы смотреть на сайте [www.terramedica.spb.ru](http://www.terramedica.spb.ru)