

Диагностическая значимость *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы

А.А. Мусаелян¹, В.Д. Назаров¹, С.В. Лапин¹, А.Г. Борискин¹, С.А. Рева¹, Д.Г. Лебедев², В.Д. Яковлев¹, Д.А. Виктор³, А.Н. Тороповский³, В.Л. Эмануэль¹, С.Х. Аль-Шукри¹, С.Б. Петров¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, проспект Солидарности, 4;

³ООО «ТестГен»; Россия, 432072 Ульяновск, 44-й Инженерный проезд, 9

Контакты: Арам Ашотович Мусаелян a.musaelyan8@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Традиционным маркером в лабораторной диагностике РПЖ является простатический специфический антиген (ПСА). Однако низкая специфичность данного маркера приводит к проведению большого числа ненужных биопсий. Появление различных модификаций ПСА и опухолевоспецифических генетических маркеров, таких как *PCA3* и *TMPRSS2:ERG*, позволило улучшить диагностику РПЖ.

Цель исследования — определение диагностической значимости молекулярно-генетических маркеров *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* и их сравнение с маркерами на основе изоформ ПСА: отношением уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (%свПСА) и индексом здоровья предстательной железы (ИЗП).

Материалы и методы. В исследование были включены 58 мужчин с подозрением на РПЖ. У всех пациентов определены индекс *PCA3* и наличие транскрипта *TMPRSS2:ERG* в осадке мочи. Также определен ИЗП и %свПСА у 48 и 51 мужчин соответственно.

Результаты. Площадь под ROC-кривой вне зависимости от значения ПСА оказалась больше для индекса *PCA3* (0,773; $p < 0,001$), чем для %свПСА (0,625; $p = 0,131$) и ИЗП (0,735; $p = 0,006$). При клинической чувствительности $>95\%$ индекс *PCA3* обладал наибольшими специфичностью, прогностической ценностью положительного результата и прогностической ценностью отрицательного результата у мужчин вне зависимости от уровня общего ПСА — 65,22; 80,95 и 93,75 % соответственно. У мужчин с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл площадь под ROC-кривой для индекса *PCA3*, %свПСА и ИЗП составила 0,776 ($p = 0,001$), 0,629 ($p = 0,144$) и 0,729 ($p = 0,009$) соответственно. При чувствительности $>95\%$ операционные характеристики диагностического теста *PCA3* у мужчин с уровнем ПСА 2–10 нг/мл также превосходили эти показатели у ИЗП и %свПСА. Прогностическая ценность отрицательного результата индекса *PCA3* у данной группы мужчин составила 100 %. Чувствительность обнаружения транскрипта *TMPRSS2:ERG* в моче составила 37,14 %, специфичность — 86,96 %, прогностическая ценность положительного результата — 81,25 %.

Заключение. Применение индекса *PCA3* в комбинации с определением химерного гена *TMPRSS2:ERG* позволит улучшить оценку риска РПЖ у мужчин с уровнем общего ПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика рака предстательной железы, генетический маркер рака предстательной железы, *PCA3*, *TMPRSS2:ERG*, простатический специфический антиген, дериваты ПСА, индекс здоровья предстательной железы

Для цитирования: Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Диагностическая значимость *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(2):65–73.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73



Diagnostic value of *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer

A.A. Musaelyan¹, V.D. Nazarov¹, S.V. Lapin¹, A.G. Borisikin¹, S.A. Reva¹, D.G. Lebedev², V.D. Yakovlev¹, D.A. Viktorov³, A.N. Toropovskiy³, V.L. Emanuel¹, S.Kh. Al-Shukri¹, S.B. Petrov¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Alexander Hospital; 4 Prospekt Solidarnosti, Saint Petersburg 193312, Russia;

³TestGen; 9 44th Inzhenernyy Proyezd, Ulyanovsk 432072, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancy in men. A traditional marker in the laboratory diagnosis of PCa is the prostatic specific antigen (PSA). However, the low specificity of this marker leads to a large number of unnecessary biopsies. The emergence of various modifications of PSA and tumor-specific genetic markers such as *PCA3* and *TMPRSS2:ERG*, have improved the diagnosis of PCa.

Objective. Investigation of the diagnostic significance of molecular genetic markers, *PCA3* and *TMPRSS2:ERG*, and their comparison with markers based on PSA isoforms: free/total PSA ratio (%fPSA) and prostate health index (PHI).

Materials and methods. The study included 58 men with suspected PCa. All patients were defined *PCA3* score and the presence of *TMPRSS2:ERG* fusion transcript in the urine sediment. Also, PHI and %fPSA were determined in 48 and 51 men, respectively.

Results. The area under the ROC-curve regardless of the value of PSA was higher for *PCA3* score (0.773, $p < 0.001$), than for %fPSA and PHI: 0.625 ($p = 0.131$) and 0.735 ($p = 0.006$), respectively. At clinical sensitivity $>95\%$ *PCA3* score had the highest specificity, positive and negative predictive values in men, regardless of the level of PSA: 65.22, 80.95, and 93.75 %, respectively. In men with PSA level of 2–10 ng/ml the area under the ROC-curve for *PCA3*, %fPSA and PHI was 0.776 ($p = 0.001$), 0.629 ($p = 0.144$) and 0.729 ($p = 0.009$), respectively. At high sensitivity ($>95\%$) characteristics of the diagnostic test *PCA3* in men with a PSA level of 2–10 ng/ml also exceeded those for PHI and %fPSA. The negative predictive value for *PCA3* score in this group of men was 100 %. The sensitivity of detection of the *TMPRSS2:ERG* fusion transcript in urine was 37.14 %, specificity 86.96 %, and the positive predictive value was 81.25 %.

Conclusion. The use of the *PCA3* score in combination with the detection of *TMPRSS2:ERG* fusion will improve the assessment of PCa risk in men with PSA levels between 2 and 10 ng/ml (the “grey zone”).

Key words: prostate cancer, prostate cancer early detection, genetic marker of prostate cancer, *PCA3*, *TMPRSS2:ERG*, prostatic specific antigen, PSA derivatives, prostate health index

For citation: Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Diagnostic value of *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):65–73. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости у мужчин [1]. «Золотой стандарт» диагностики – патоморфологическая оценка материала биопсии предстательной железы [2]. Основными показаниями для проведения биопсии являются данные об уровне сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), результаты пальцевого ректального исследования (ПРИ), а также трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) или магнитно-резонансной томографии [2]. ПСА является наиболее широко используемым биомаркером РПЖ. Уровень ПСА $>4,0$ нг/мл обычно применяется в качестве порогового значения для проведения биопсии предстательной железы [3]. Однако вероятность обнаружения РПЖ в ходе биопсии при таком пороговом уровне составляет 25–40 % [4]. Это обусловлено тем, что ПСА является не опухолевоспецифическим, а органоспецифическим маркером. Помимо низкой специфичности было показано, что до 15 % мужчин с РПЖ имеют уровень ПСА $<4,0$ нг/мл [4]. Появление различных модификаций определения уровня ПСА, таких как отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (%свПСА), плотность ПСА, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), не позволило в значительной степени улучшить диагностику РПЖ. Ввиду отсутствия адекватной оценки риска РПЖ 60–70 % первичных и повторных биопсий имеют отрицательный результат гистологического исследования [5].

С учетом того что биопсия ассоциирована с наличием осложнений, существует острая необходимость поиска новых биомаркеров для ранней диагностики РПЖ. Возможным решением данной проблемы стало появление в последнее десятилетие молекулярно-генетических маркеров, таких как *PCA3* и *TMPRSS2:ERG*.

Большим преимуществом является возможность определения данных маркеров в моче мужчин с подозрением на РПЖ. Так, *PCA3* представляет собой длинную некодирующую РНК, экспрессия которой модулирует активность сигнального пути андрогенного рецептора, что способствует клеточной выживаемости РПЖ [6]. В свою очередь, *TMPRSS2:ERG* играет ключевую роль в развитии РПЖ путем появления химерного белка, который приводит к aberrантной активности ERG, что способствует клеточной миграции, инвазии и метастазированию [7]. Таким образом, данные маркеры являются опухолевоспецифическими и отражают механизм развития РПЖ [8].

Цель исследования – изучение диагностической значимости опухолевоспецифических маркеров *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* и их сравнение с маркерами на основе ПСА (%свПСА, ИЗП).

Материалы и методы

В исследование были включены 58 мужчин с подозрением на РПЖ с учетом данных об уровне ПСА, ПРИ и ТРУЗИ. Критериями включения были возраст 55–85 лет, значение ПСА >2 нг/мл, патологические изменения, выявленные при ПРИ или ТРУЗИ. Всем пациентам, включенным в исследование, до проведения биопсии были определены индекс *PCA3* и наличие транскрипта *TMPRSS2:ERG*. Для сравнительного анализа у 48 пациентов также был определен ИЗП, а у 51 пациента – %свПСА. На основании данных базисной диагностики всем пациентам из 3 групп проведена мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на сбор биологического материала и клинических данных, проведение молекулярно-генетического исследования,

трансректальной мультифокальной биопсии. Клинико-эпидемиологические данные пациентов представлены в табл. 1.

Экстракция РНК. Для выявления уровня экспрессии *PCA3* и наличия транскрипта *TMPRSS2:ERG* проводили забор первой порции мочи объемом 30–50 мл. Забор осуществляли после массажа предстательной железы в целях слущивания клеток в простатическую часть уретры. Образцы мочи хранили не более 2 ч при температуре +4 °С. Далее проводили центрифугирование для получения осадка мочи с последующей стабилизацией нуклеиновых кислот с помощью фиксатора IntactRNA для дальнейшего хранения клинического материала в течение 7 дней при температуре +4 °С. РНК из фиксированных образцов выделяли с помощью набора РеалБест экстракция согласно инструкции производителя.

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Количественное определение матричной РНК (мРНК) *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* осуществляли с использованием двухэтапной ОТ-ПЦР. Первый этап, обратная транскрипция в комплементарную ДНК (кДНК), проводили с помощью комплекта Проста-Тест ОТ согласно инструкции производителя.

Второй этап обнаружения экспрессии *PCA3* с последующим определением индекса *PCA3* осуществляли с использованием набора Проста-Тест ПЦР в соответствии со спецификацией производителя.

Второй этап для детекции наличия экспрессии транскрипта *TMPRSS2:ERG* проводили с применением TaqMan® проб (Thermo Fisher Scientific, США): Hs03063375_ft (определение мРНК *TMPRSS2:ERG*) и Hs02758991_g1 (определение мРНК *GAPDH*). Последняя проба была использована в качестве внутреннего контроля. Реакцию проводили в дублях с контрольными образцами в объеме 10 мкл, содержащем 5 мкл TaqMan® Gene Expression Master Mix, 0,5 мкл TaqMan® пробы *TMPRSS2:ERG/GAPDH*, 1 мкл воды с отсутствием нуклеаз и 3,5 мкл кДНК. Данный этап осуществляли путем однократного нагревания до температуры 50 °С в течение 120 с, затем до 95 °С в течение 120 с и далее следовали 45 циклов амплификации с изменениями температуры: 95 °С – 3 с, 60 °С – 30 с. Реакцию считали валидной при пороговом цикле внутреннего контроля (гена *GAPDH*) <40 в 2 повторениях. Экспрессия транскрипта в исследуемом образце считалась положительной, если отмечалась амплификация в дублях; при условии наличия амплификации в положительном контрольном образце и отсутствии амплификации в отрицательном контрольном образце.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы GraphPad Prism 8.2 (GraphPad Software Inc., США). Для каждой исследуемой группы были определены медиана и интерквартильный размах следующих

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические данные о пациентах с подозрением на рак предстательной железы, включенных в исследование (n = 58)

Table 1. Clinical and epidemiological features of the patients with suspected prostate cancer included in the study (n = 58)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (ИКР), лет Age median (IQR), years	68,5 (62,5–72)
Медиана уровня простатического специфического антигена (ИКР), нг/мл Prostatic specific antigen median (IQR), ng/ml	6,34 (3,93–11,12)
Простатический специфический антиген, n: Prostatic specific antigen, n: 2–10 нг/мл >10 нг/мл	46 12
Медиана объема предстательной железы (по данным ТРУЗИ) (ИКР), см ³ Prostate volume median (according to TRUS) (IQR), cm ³	51,96 (40,54–75,99)
Объем предстательной железы, n: Prostate volume, n: <50 см ³ >50 см ³	30 28
PI-RADS v2 (по данным магнитно-резонансной томографии), n: PI-RADS v2 (according to magnetic resonance imaging), n:	
1	1
2	7
3	20
4	18
5	7
данные отсутствуют no data	5
Результат гистологического исследования, n: Result of histological study, n:	
аденокарцинома adenocarcinoma	35
ASAP	4
ПИН низкой и высокой степени Low or high grade PIN	7
доброкачественная гиперплазия предстательной железы benign prostatic hyperplasia	9
воспалительные изменения inflammatory alterations	3
Градация дифференцировки (по шкале Глисона), n: ISUP grade (Gleason score), n:	
1 (3 + 3)	9
2 (3 + 4)	12
3 (4 + 3)	8
4 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	1
5 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	5

Примечание. ИКР – интерквартильный размах; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; ASAP – мелкоацинарная атипичная пролиферация; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия.

Note. IQR – interquartile range; TRUS – transrectal ultrasound; ASAP – atypical small acinar proliferation; PIN – prostatic intraepithelial neoplasia.

количественных характеристик: возраст, уровень сывороточного ПСА и объем предстательной железы по данным ТРУЗИ. Тест χ^2 использовали для определения наличия статистически значимых различий значений исследуемых маркеров у пациентов с РПЖ и у пациентов с отсутствием злокачественного процесса. Критерий Манна–Уитни применяли для определения наличия взаимосвязи различия значений изучаемых маркеров у пациентов с группой градации РПЖ 1 и у пациентов с группой градации РПЖ ≥ 2 . Диагностическую значимость исследуемых маркеров исследовали с помощью ROC-анализа. Ввиду важности раннего выявления РПЖ для изучаемых маркеров были определены значения пороговых показателей, специфичности, прогностической ценности отрицательного результата и прогностической ценности положительного результата при высокой чувствительности теста ($>95\%$). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам гистологического исследования материала биопсии все пациенты, которым определен уровень экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2:ERG*, были разделены на 2 группы: верифицированный РПЖ ($n = 35$) и отсутствие злокачественного процесса в столбиках ($n = 23$). Во 2-ю группу помимо образцов с доброкачественной гиперплазией и хроническим простатитом были также включены простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) различной степени и мелкоацинарная атипичная пролиферация (ASAP). Аналогичным образом были разделены пациенты, которым дополнительно определено %свПСА и/или ИЗП. Дополнительно проведена оценка диагностической значимости исследуемых маркеров в 2 группах у пациен-

тов со значением общего ПСА (общПСА) 2–10 нг/мл (рис. 1).

Индекс PCA3. Площадь под ROC-кривой (AUC) для данного маркера вне зависимости от значения общПСА составила 0,773 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,627–0,920; $p < 0,001$) (табл. 2). В свою очередь, AUC для PCA3 у мужчин с уровнем общПСА 2–10 нг/мл составила 0,776 (95 % ДИ 0,619–0,933; $p = 0,001$). Данные о показателях AUC для 3 исследуемых маркеров представлены в табл. 2. При чувствительности $>95\%$ пороговое значение индекса PCA3 составило 35. При этом у мужчин со значением общПСА >2 нг/мл при заданной чувствительности специфичность оказалась равной 65,22 % (95 % ДИ 42,73–83,62 %), а прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата – 80,95 % (95 % ДИ 65,88–91,40 %) и 93,75 % (95 % ДИ 69,77–99,84 %) соответственно. В когорте мужчин с уровнем ПСА 2–10 нг/мл при клинической чувствительности $>95\%$ специфичность составила 66,67 % (95 % ДИ 45,37–82,81 %), прогностическая ценность положительного результата – 78,13 % (95 % ДИ 61,25–88,98 %), а прогностическая ценность отрицательного результата – 100 % (95 % ДИ 78,47–100 %). Результаты ROC-анализа для 3 исследуемых маркеров представлены в табл. 3. Также увеличение индекса PCA3 у пациентов с РПЖ не было ассоциировано с наличием градацией дифференцировки ≥ 2 ($p = 0,53$).

Маркер TMPRSS2:ERG. Наличие экспрессии транскрипта *TMPRSS2:ERG* в образцах мочи выявлено у 13 (37,14 %) пациентов с РПЖ. Также химерный ген обнаружен у 2 (66,7 %) пациентов с ПИН высокой степени и у 1 (25 %) пациента с ASAP. Чувствительность определения данного маркера в образцах мочи составляет 37,14 % (95 % ДИ 21,47–55,08 %), специфичность –

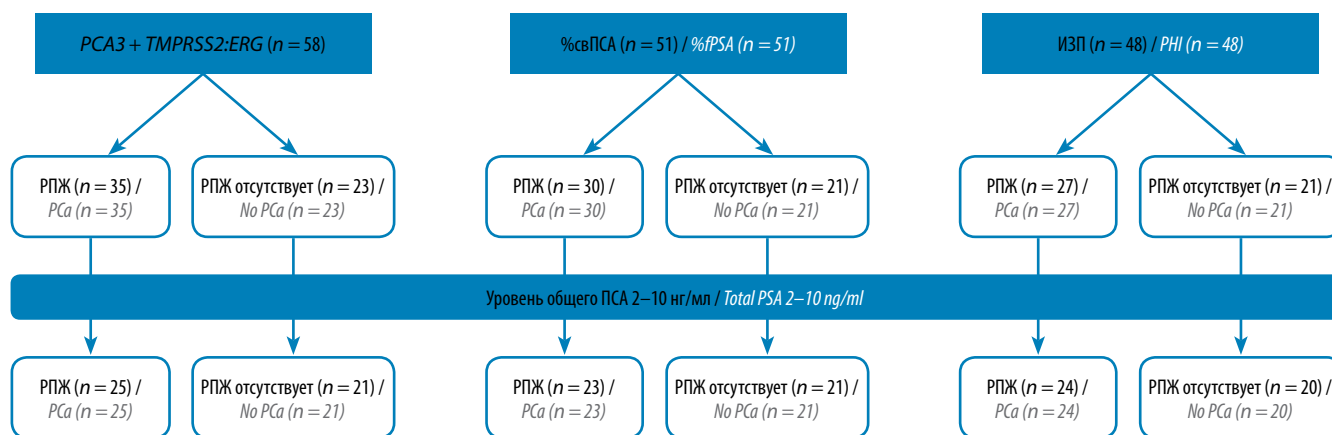


Рис. 1. Разделение 3 исследуемых маркеров на группы в зависимости от результата патоморфологического исследования. Здесь, в табл. 2, 3 и на рис. 2: ПСА – простатический специфический антиген; %свПСА – отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА; ИЗП – индекс здоровья предстательной железы; РПЖ – рак предстательной железы

Fig. 1. Dividing the three markers into groups depending on the pathological diagnosis. Here, in the tables 2, 3 and fig. 2: PSA – prostatic specific antigen; %fPSA – free/total PSA ratio; PHI – prostate health index; Pca – prostate cancer

86,96 % (95 % ДИ 66,41–97,22 %), прогностическая ценность положительного результата – 81,25 % (95 % ДИ 58,09–93,13 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 47,62 % (95 % ДИ 40,25–55,10 %). Не показано наличие взаимосвязи *TMPRSS2:ERG* с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 ($p = 0,07$).

Показатель %свПСА. В группе мужчин с уровнем общПСА >2 нг/мл AUC для данного деривата ПСА составила 0,625 (95 % ДИ 0,472–0,778). В когорте мужчин с уровнем общПСА 2–10 нг/мл AUC %свПСА оказалась равной 0,629 (95 % ДИ 0,464–0,794). При этом не показано статистически значимых различий показателя %свПСА у пациентов с РПЖ и у мужчин с отсутствием злокачественного процесса в группах общПСА >2 и 2–10 нг/мл ($p = 0,131$ и $p = 0,144$ соответственно). При высокой чувствительности (>95 %) пороговое значение составило 29 % как в группе общПСА >2 нг/мл, так и в группе общПСА 2–10 нг/мл. При заданной чувствительности у мужчин с уровнем

общПСА >2 нг/мл специфичность составила 4,35 % (95 % ДИ 0,11–21,95 %), прогностическая ценность положительного результата – 50 % (95 % ДИ 1,26–98,74 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 40,82 % (95 % ДИ 27,00–55,79 %). В свою очередь, в когорте мужчин со значением общПСА 2–10 нг/мл при клинической чувствительности >95 % специфичность составила 5 % (95 % ДИ 0,26–23,61 %), прогностическая ценность положительного результата – 50 % (95 % ДИ 2,57–97,44 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 44,19 % (95 % ДИ 30,43–58,89 %). Значение %свПСА не было ассоциировано с агрессивной градацией дифференцировки ($p = 0,76$).

Индекс здоровья предстательной железы. Показатель AUC для данного маркера в когортах мужчин с уровнями общПСА >2 и 2–10 нг/мл оказался равным 0,735 (95 % ДИ 0,592–0,877; $p = 0,006$) и 0,729 (95 % ДИ 0,579–0,879; $p = 0,009$) соответственно. При чувствительности >95 % пороговое значение ИЗП составило

Таблица 2. AUC для индекса PCA3, %свПСА, ИЗП

Table 2. AUC of PCA3 score, %fPSA, PHI

Маркер Marker	n	Значение общего ПСА, нг/мл Total PSA level, ng/ml	AUC (95 % ДИ) AUC (95 % CI)	p
PCA3	58	>2	0,7733 (0,6266–0,9200)	$<0,001$
	46	2–10	0,7762 (0,6193–0,9331)	0,001
%свПСА %fPSA	51	>2	0,6254 (0,4724–0,7784)	0,131
	44	2–10	0,6292 (0,4643–0,7940)	0,144
ИЗП PHI	48	>2	0,7346 (0,5918–0,8773)	0,006
	44	2–10	0,7288 (0,5787–0,8789)	0,009

Примечание. Здесь и в табл. 3: AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.
Note. Here and in the table 3: AUC – area under curve; CI – confidence interval.

Таблица 3. Пороговые значения и операционные характеристики тестов PCA3, %свПСА, ИЗП при чувствительности >95 % в зависимости от значения общего ПСА

Table 3. Threshold values and characteristics of tests of PCA3, %fPSA, PHI at sensitivity >95 % depending on the value of total PSA

Маркер Marker	Значение общего ПСА, нг/мл Total PSA level, ng/ml	Пороговое значение Threshold value	Специфичность (95 % ДИ), % Specificity (95 % CI), %	Прогностическая ценность положительного результата (95 % ДИ), % Positive predictive value (95 % CI), %	Прогностическая ценность отрицательного результата (95 % ДИ), % Negative predictive value (95 % CI), %
PCA3	>2	35	65,22 (42,73–83,62)	80,95 (65,88–91,40)	93,75 (69,77–99,84)
	2–10		66,67 (45,37–82,81)	78,13 (61,25–88,98)	100 (78,47–100)
%свПСА %fPSA	>2	29	4,348 (0,11–21,95)	50 (1,26–98,74)	40,82 (27,00–55,79)
	2–10		5 (0,26–23,61)	50 (2,57–97,44)	44,19 (30,43–58,89)
ИЗП PHI	>2	24	23,81 (8,22–47,17)	58,14 (42,13–72,99)	83,33 (35,88–99,58)
	2–10		23,81 (10,63–45,09)	56,41 (40,98–70,70)	83,33 (43,65–99,15)

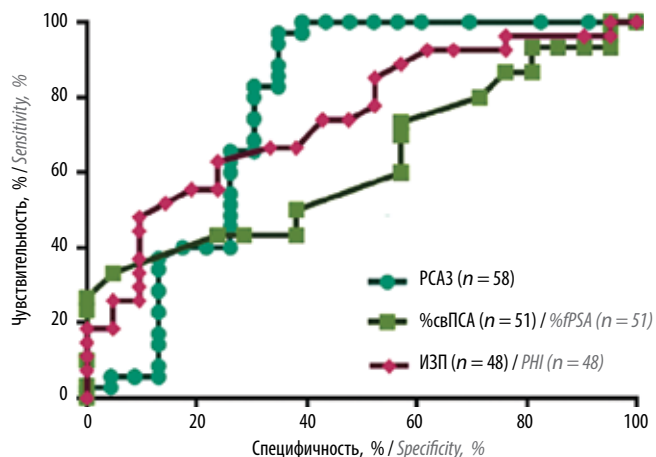


Рис. 2. ROC-кривые исследуемых лабораторных маркеров: индекса PCA3, %свПСА, ИЗП

Fig. 2. ROC-curves of the studied markers: PCA3 score, %fPSA, PHI

24 в 2 когортах мужчин. В группе мужчин с уровнем общПСА >2 нг/мл при заданной клинической чувствительности специфичность составила 23,81 % (95 % ДИ 8,22–47,17 %), прогностическая ценность положительного результата – 58,14 % (95 % ДИ 42,13–72,99 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 83,33 % (95 % ДИ 35,88–99,58 %). В свою очередь, в группе мужчин с уровнем общПСА 2–10 нг/мл при чувствительности >95 % специфичность оказалась равной 23,81 % (95 % ДИ 10,63–45,09 %), прогностическая ценность положительного результата – 56,41 % (95 % ДИ 40,98–70,70 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 83,33 % (95 % ДИ 43,65–99,15 %). ROC-кривые для ИЗП, %свПСА и индекса PCA3 представлены на рис. 2. Также ИЗП не был ассоциирован с градацией дифференцировки ≥ 2 ($p = 0,18$).

Обсуждение

Лабораторная диагностика является одним из ключевых аспектов оценки риска РПЖ. Традиционным маркером, включенным в базисную диагностику РПЖ совместно с ПРИ и ТРУЗИ, является определение уровня общего ПСА в крови. Однако низкая специфичность данного теста, приводящая к большому числу ненужных биопсий у пациентов с уровнем ПСА в так называемой серой зоне 2–10 нг/мл [9], диктует необходимость применения дополнительных методов диагностики. Одним из путей решения данной проблемы было внедрение в клиническую практику тестов на основе кинетических изменений ПСА (скорость прироста ПСА, возрастные нормы, плотность ПСА), а также его дериватов (%свПСА, ИЗП). Однако эти модификации не позволяют в значительной степени увеличить диагностическую точность данного маркера [10]. Расширение знаний о молекулярной биологии и генетике РПЖ привело к появлению большого ко-

личества новых опухолевоспецифических биомаркеров.

На базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова были проведены оценка диагностической значимости опухолевоспецифических маркеров у пациентов с уровнем ПСА >2 нг/мл, а также их сравнение с основными маркерами, применяемыми в рутинной практике, для вспомогательной оценки риска РПЖ.

Одним из опухолевоспецифических маркеров, наиболее хорошо изученных в настоящее время, является PCA3. Он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для клинического применения у пациентов старше 50 лет с одним или несколькими отрицательными результатами биопсий для решения вопроса о необходимости проведения повторной [11].

В ходе исследования продемонстрирована высокая диагностическая значимость теста PCA3 у пациентов с уровнем общПСА >2 нг/мл: AUC составила 0,773. Схожие результаты были показаны в метаанализе Y. Cui и соавт., в котором в ходе обобщенного ROC-анализа AUC данного маркера оказалась равной 0,75 [12]. Значения индекса PCA3 в группе с наличием РПЖ и в группе с отсутствием злокачественного процесса были достоверно различимыми ($p < 0,001$). Для возможности использования индекса PCA3 в качестве маркера определения показания к первичной биопсии вне зависимости от уровня общПСА были идентифицированы пороговые значения, специфичность, прогностическая ценность отрицательного результата и прогностическая ценность положительного результата при высокой клинической чувствительности >95 %. По результатам исследования специфичность при данной чувствительности составила 65,22 % (95 % ДИ 42,73–83,62 %). Так, по результатам валидации производителем используемой в исследовании тест-системы чувствительность и специфичность составили 68,4 и 73,1 % соответственно [13]. Также в ряде зарубежных работ операционные характеристики оказались ниже, что может быть обусловлено многоцентровым характером данных исследований ввиду особенностей преаналитического этапа [12]. Важность соблюдения этого этапа, условия забора, транспортировки и хранения образцов обусловлена неустойчивостью мРНК в моче.

При использовании данного маркера немаловажным остается вопрос о пороговом значении. В ходе исследования показано, что при высокой чувствительности данное значение составляет >35. FDA было установлено пороговое значение индекса PCA3 >25, однако согласно практическим рекомендациям NCCN по ранней диагностике РПЖ оптимальным является значение >35. В свою очередь, по данным К.А. Павлова и соавт. было показано, что при пороговом значении индекса PCA3 >50 чувствительность и специфичность составили 75,0 и 87,5 % соответственно [14]. У мужчин

с уровнем ПСА >2 нг/мл был также продемонстрирован высокий уровень прогностической ценности отрицательного результата 93,75 % (95 % ДИ 69,77–99,84 %), а в когорте мужчин с уровнем общПСА в «серой зоне» данный статистический показатель достигал 100 %. Таким образом, низкий индекс РСА3 позволяет в значительной степени снизить вероятность обнаружения РПЖ, что служит основанием для использования этого маркера при определении необходимости проведения повторной биопсии [15].

Другой опухолевоспецифический маркер, также обнаруживаемый в моче, — химерный ген *TMPRSS2:ERG*. Этот ген является наиболее частой абберацией при РПЖ. Распространенность *TMPRSS2:ERG* по результатам исследования составила 37,14 %, что сопоставимо с данными по определению этого транскрипта в ткани РПЖ в российской популяции [16]. Была показана высокая специфичность данного маркера — 86,96 % (95 % ДИ 66,41–97,22 %). Химерный ген *TMPRSS2:ERG* помимо пациентов с РПЖ обнаружен у 2 пациентов с ПИН высокой степени и у 1 пациента с ASAP. K. Park и соавт. было показано, что у пациентов с ПИН высокой степени и наличием транскрипта *TMPRSS2:ERG* статистически значимо выше риск обнаружения РПЖ в ходе наблюдения, чем у пациентов с отсутствием данной абберации [17]. Это обусловлено тем, что *TMPRSS2:ERG* является ранним клональным событием в канцерогенезе и, как следствие, способствует развитию РПЖ [18]. В свою очередь, ASAP отражает лишь неясность диагноза и требует проведения повторной биопсии. Низкая чувствительность и высокая специфичность данного маркера обуславливают необходимость его использования в комбинации с индексом РСА3, что позволяет увеличить диагностическую точность последнего [6]. Было показано, что применение *TMPRSS2:ERG* в комбинации с индексом РСА3 позволяет значительно увеличить диагностическую точность выявления РПЖ [19]. В ходе проспективного исследования было продемонстрировано, что использование 2 маркеров позволяет снизить до 42 % количество ненужных первичных биопсий [20].

Диагностическая значимость %свПСА у мужчин с уровнем общПСА >2 нг/мл значительно уступает таковой индекса РСА3 (AUC 0,625 (95 % ДИ 0,472–0,779)), что также согласуется с данными литературы [21]. При этом в ходе исследования не продемонстрировано статистически значимых различий данного показателя у пациентов с наличием РПЖ и у пациентов с отсутствием злокачественного процесса ($p = 0,131$). При ROC-анализе показано, что индекс РСА3 также превосходит ИЗП. Так, AUC последнего составила 0,735 (95 % ДИ 0,592–0,877; $p = 0,006$). По данным R.J. Hendriks и соавт., при сравнительном анализе ин-

декса РСА3 и ИЗП нет единого мнения о преимуществе в диагностической значимости одного из маркеров при проведении первичной биопсии [4]. Однако при высокой клинической чувствительности специфичность ИЗП оказалась значительно ниже, чем у индекса РСА3 — 23,81 % (95 % ДИ 8,22–47,17 %). W.J. Catalona и соавт. показали, что при чувствительности >95 % специфичность ИЗП составила 16 % [9]. Такое различие, возможно, обусловлено числом пациентов, включенных в группу сравнения.

Немногочисленные работы были посвящены исследованию диагностической значимости опухолевоспецифических маркеров и маркеров на основе ПСА у мужчин с уровнем общПСА в диапазоне 2–10 нг/мл. У данной когорты мужчин оценка риска РПЖ представляет наибольшие трудности. Так, в ходе исследования AUC индекса РСА3 (0,776 (95 % ДИ 0,619–0,933; $p = 0,001$)) превзошла данный показатель для %свПСА и ИЗП, который составил 0,629 (95 % ДИ 0,464–0,794; $p = 0,144$) и 0,729 (95 % ДИ 0,579–0,879; $p = 0,009$) соответственно. S. Perdonà и соавт. также было показано преимущество индекса РСА3 и ИЗП над %свПСА [22]. Однако AUC ИЗП оказалась больше AUC индекса РСА3: 0,77 против 0,73 соответственно. При высокой клинической чувствительности (>95 %) специфичность теста РСА3 (66,67 % (95 % ДИ 45,37–82,81 %)) была значительно выше, чем у %свПСА и ИЗП: 5 % (95 % ДИ 0,26–23,61 %) и 23,81 % (95 % ДИ 10,63–45,09 %) соответственно.

Рак предстательной железы является крайне гетерогенным заболеванием, которое варьирует от индолентных форм до быстро прогрессирующего кастрационно-резистентного РПЖ. Таким образом, другим требованием, предъявляемым к лабораторным диагностическим маркерам, является возможность дифференциации агрессивных форм РПЖ. В ходе исследования не показано ассоциации значений индекса РСА3, ИЗП, %свПСА, а также наличия химерного гена *TMPRSS2:ERG* со степенью дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7). Так, согласно ряду исследований были показаны противоречивые данные о значении РСА3 и *TMPRSS2:ERG* в предсказании агрессивного патоморфологического фенотипа [4]. При этом, по данным С. de la Calle и соавт., ИЗП является маркером определения агрессивным форм РПЖ (группа градации ≥ 2) [23].

Заключение

Использование молекулярно-генетического маркера РСА3 в комбинации с высокоспецифическим маркером *TMPRSS2:ERG* позволит улучшить оценку риска РПЖ для определения необходимости проведения первичной биопсии предстательной железы, в частности у мужчин со значением общПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
3. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A. et al. Prospective multicentre evaluation of *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(3):534–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.014.
4. Hendriks R.J., Van Oort I.M., Schalken J.A. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: A review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):12–9. DOI: 10.1038/pcan.2016.59.
5. Scattoni V., Lazzeri M., Lughezzani G. et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary *PCA3* for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol* 2013;190(2):496–501. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.3184.
6. Yang Z., Yu L., Wang Z. *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Chinese J Cancer Res* 2016;28(1):65–71. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.05.
7. Zhou F., Gao S., Han D. et al. *TMPRSS2:ERG* activates NO-cGMP signaling in prostate cancer cells. *Oncogene* 2019;38(22):4397–411. DOI: 10.1038/s41388-019-0730-9.
8. Martignano F., Rossi L., Maugeri A. et al. Urinary RNA-based biomarkers for prostate cancer detection. *Clin Chim Acta* 2017;473:96–105. DOI: 10.1016/j.cca.2017.08.009.
9. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A multicenter study of [-2]prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650–5. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
10. Koo K.M., Mainwaring P.N., Tomlins S.A., Trau M. Merging new-age biomarkers and nanodiagnosics for precision prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2019;16(5):302–17. DOI: 10.1038/s41585-019-0178-2.
11. Carroll P.H., Mohler J.L. NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Cancer Netw J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:620–3. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0036.
12. Cui Y., Cao W., Li Q. et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25776. DOI: 10.1038/srep25776.
13. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Гордиев М.Г. и др. Результаты испытания набора реагентов для выявления мРНК гена *PCA3* и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР-РВ (Проста-Тест) для диагностики рака предстательной железы *in vitro* в клинической практике. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» 2018;1:126–36. [Tороповский А.Н., Никитин А.Г., Гордиев М.Г. et al. Results of validation of the Prosta-Test kit designed for mRNA *PCA3* detection using twosteps RT-real time PCR in clinical diagnostics of prostate cancer. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ" = Journal of the REAVIZ Medical Institution* 2018;1:126–36. (In Russ.)].
14. Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В. и др. Разработка диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики рака простаты, основанной на количественной детекции мРНК гена *PCA3* в осадке мочи методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Вестник РАМН 2013;(5):45–51. [Pavlov K.A., Shkoporov A.N., Khokhlova E.V. et al. Development of a diagnostic test system for early non-invasive detection of prostate cancer based on *PCA3* mRNA levels in urine sediment using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). *Vestnik RAMN = Bulletin of RAMS* 2013;(5):45–51. (In Russ.)].
15. Merola R., Tomao L., Antenucci A. et al. *PCA3* in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: A National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34(1):15. DOI: 10.1186/s13046-015-0127-8.
16. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России. Экспериментальная клиническая урология 2015;(2):30–5. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. The first Russian experience of using *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* for prostate cancer diagnosis. *Experimenta'naya klinicheskaya urologiya = Experimental Clinical Urology* 2015;(2):30–5. (In Russ.)].
17. Park K., Dalton J.T., Narayanan R. et al. *TMPRSS2:ERG* gene fusion predicts subsequent detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2014;32(3):206–11. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8386.
18. Wang Z., Wang Y., Zhang J. et al. Significance of the *TMPRSS2:ERG* gene fusion in prostate cancer. *Mol Med Rep* 2017;16(4):5450–8. DOI: 10.3892/mmr.2017.7281.
19. Fujita K., Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol* 2018;25(9):770–9. DOI: 10.1111/iju.13734.
20. Sanda M.G., Feng Z., Howard D.H. et al. Association between combined *TMPRSS2:ERG* and *PCA3* RNA urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1085–93. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0177.
21. Van Hoof A., Bunn W., Klein A., Albala D. Role of molecular diagnostics in prostate cancer. *Surg Proced Core Urol Trainees* 2018:151–77. DOI: 10.1007/978-3-319-57442-4_17.
22. Perdonà S., Bruzzese D., Ferro M. et al. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (*PCA3*) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate* 2013;73(3):227–35. DOI: 10.1002/pros.22561.
23. De la Calle C., Patil D., Wei J.T. et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naïve men. *J Urol* 2015;194(1):65–72. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.091.

Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, статистический анализ, написание текста рукописи;

В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

С.В. Лапин, С.А. Рева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

А.Г. Борискин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.Г. Лебедев, В.Д. Яковлев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

В.Л. Эмануэль, С.Х. Аль-Шукри, С.Б. Петров: разработка идеи и дизайна исследования, научное редактирование текста, руководство исследованием.

Authors' contributions

A.A. Musaelyan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, statistical analysis, article writing;

V.D. Nazarov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

S.V. Lapin, S.A. Reva: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific article editing;

A.G. Boriskin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.G. Lebedev, V.D. Yakovlev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.A. Viktorov, A.N. Toropovskiy: analysis of the obtained data, scientific article editing;

V.L. Emanuel, S.Kh. Al-Shukri, S.B. Petrov: developing the research idea and design, scientific article editing, research lead.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>

В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

В.Л. Эмануэль / V.L. Emanuel: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

С.Х. Аль-Шукри / S.Kh. Al-Shukri: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.12.2019. Принята к публикации: 19.03.2020.

Article submitted: 30.12.2019. Accepted for publication: 19.03.2020.