

Особенности интерпретации показателей простатоспецифического антигена на фоне терапии ингибиторами 5 α -редуктазы

В.И. Зайцев

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Пожалуй, ни один из опухолевых маркеров не имеет такого огромного клинического значения и не используется так широко, как простатоспецифический антиген (ПСА). Его открытие, без преувеличения, можно назвать выдающимся достижением современной медицинской науки, позволившим усовершенствовать механизмы раннего выявления рака предстательной железы (ПЖ), оценивать эффективность лечения онкологической и доброкачественной патологии предстательной железы.

Честь открытия ПСА принадлежит профессору – микробиологу Ричарду Аблину (Richard J. Ablin) и его соавторам из университета Нью-Йорка, которые выделили его в 1970 году, исследуя здоровые и поврежденные опухолью ПЖ [3]. Интересно, что к 1980 году к открытию ПСА пришли несколько групп исследователей, перед которыми стояли разные задачи: одни искали маркеры, пригодные для ведения судебных дел по поводу сексуального насилия (M. Hara, G. Sensabaugh); другие – антигены, которые могли быть связаны с мужской фертильностью (T.S. Li и C.G. Beling, S. Shulman и P. Bronson); третьи – маркеры неопластических процессов. Однако патент на открытие и идентификацию «очищенного человеческого антигена простаты» получил в 1984 году Чу Мин (Chu Ming) – последователь профессора Аблина [1].

Эра клинического применения ПСА началась в 1986 году, когда определение уровня маркера было одобрено FDA (Food and Drug Administration) у больных раком ПЖ (РПЖ) для контроля эффекта противоопухолевой терапии. С 1994 года ПСА стали использовать для скрининга и выявления раннего РПЖ.

Функционально ПСА относится к сериновым протеазам семейства калликреинов, физиологическая роль которого заключается в разжижении эякулята и представляет собой гликопротеин, состоящий из 237 остатков аминокислот. В настоящее время выделено не менее 15 различных калликреинов в разных органах и их роль во многом неизвестна, но большинство из них позиционируется как биомаркеры экспрессии гормон-чувствительных рецепторов и связанных с ними генов. В то же время ПСА относится к одним из самых изученных калликреинов и представляет собой калликреин 3. Основным источником ПСА – цилиндрический железистый эпителий ПЖ, секретирующий его в семенную жидкость. Очень небольшая его часть (до 1%) также выделяется в других органах (репродуктивная система обоих полов, кожа, легкие и др.).

ПСА является органоспецифическим маркером, а не маркером, связанным с каким-либо конкретным заболеванием ПЖ, и его обмен происходит в основном в ПЖ. При нормальной архитектонике тканей ПЖ в системный кровоток попадает только около 10% ПСА. Увеличение поступления ПСА в кровеносное русло происходит прежде всего при нарушении целостности естественных барьеров, например, базальной мембраны простатического эпителия при опухолевом поражении, активном воспалении или травме, а также при увеличении объема функционирующей эпителиальной ткани при доброкачествен-

ной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ). Таким образом, спектр патологий, физиологических состояний и ятрогенных воздействий, приводящих к изменению концентрации ПСА в сыворотке, достаточно широк, что требует всестороннего и глубокого анализа при интерпретации тех или иных его значений.

Существует большое количество нерешенных вопросов, связанных с ранней диагностикой РПЖ с помощью ПСА-скрининга. Во-первых, установлено, что, несмотря на низкие уровни ПСА в крови, вероятность наличия доклинических форм рака весьма высока – от 6,6% при концентрации 0–0,5 нг/мл до 26,9% при концентрации 3,1–4 нг/мл [21]. Во-вторых, среди диагностированных случаев РПЖ существуют бессимптомные формы, не опасные для жизни [20], но угрожающие последствиями необоснованной терапии. В-третьих, существует зависимость показателей ПСА от возраста, некоторых физиологических состояний, целого ряда неопухолевых патологических процессов и результатов их длительной терапии лекарственными средствами.

Клиницистам частично удалось решить проблему неспецифичности ПСА благодаря внедрению в практику модифицированных тестов, среди которых [11]:

- Соотношение свободный/общий ПСА (с/оПСА) – ключевой показатель для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ. При с/оПСА < 0,1 РПЖ при биопсии был установлен у 56% пациентов, а при с/оПСА > 0,25 – всего у 8% пациентов [8].
- Плотность ПСА (ППСА) – результат деления общего ПСА на объем ПЖ. Данный показатель «убирает» дополнительный ПСА, вырабатываемый при большой ПЖ. При значениях ППСА, превышающих 0,15, риск РПЖ выше, по некоторым публикациям также выше риск агрессивного РПЖ. В то же время, ППСА не показал достаточно высокой чувствительности и специфичности.
- Скорость увеличения ПСА и время его удвоения – имеют спорную ценность для ранней диагностики РПЖ. Превышение границы ежегодного прироста показателей ПСА 0,75 нг/мл в год может свидетельствовать о развитии онкологического процесса в ПЖ [7]. Однако перспективные исследования последних лет не подтвердили дополнительную клиническую ценность этого показателя для диагностики раннего РПЖ в сравнении с общим ПСА [11].
- [-2]проПСА – предшественник ПСА, содержащий 7 дополнительных аминокислот и секретирующийся в зонах расположения опухолей. Усеченная форма [-2]проПСА, содержащая в молекуле 2–5 дополнительных аминокислот определяется в крови и его концентрация коррелирует с морфологически определяемым РПЖ [14].
- Показатель здоровья ПЖ (РНИ) – автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе на основании сочетания результатов определения общего, свободного ПСА и [-2]проПСА. Прогностическое значение

РН1 в дифференцировке между раком и доброкачественными заболеваниями ПЖ у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл и нормальных данных пальцевого ректального исследования) достоверно выше, чем у показателя общего ПСА, или с/оПСА [12].

Интерпретация значений и динамики общего ПСА на фоне длительной терапии препаратами, влияющими на объем и функцию железистой ткани ПЖ – отдельная проблема. Не принимая во внимание средства для андрогенной абляции при лечении распространенного РПЖ, на уровень ПСА закономерно влияют ингибиторы 5 α -редуктазы (5-АРИ), которые широко используют для лечения ДГПЖ. Особенно тревожит потенциальная опасность недооценки значений ПСА из-за снижения его концентрации в сыворотке в ходе продолжительной терапии финастеридом или дутастеридом.

5 α -редуктаза представляет собой фермент ядер стромальных клеток ПЖ, катализирующий необратимую трансформацию тестостерона в дигидротестостерон, который связывается с ядерным андрогенным рецептором в простатических стромальных клетках и приводит к секреции паракринных факторов роста, которые диффундируют из стромы в эпителий ПЖ, стимулируя рост и дифференцировку эпителиальных клеток. Ингибиторы 5 α -редуктазы прерывают этот сигнальный путь, приводя к противоположному феномену – апоптозу клеток простатического эпителия, что в конечном счете вызывает уменьшение размеров предстательной железы на 18–28% [18] и снижение концентрации ПСА в среднем на 50% через 6–12 месяцев терапии [17]. Связь между уменьшением объема железистой простатической ткани на фоне терапии 5-АРИ и уменьшением уровня ПСА очевидна, так же как прогрессивное увеличение этого показателя у мужчин с возрастом, когда средние размеры ПЖ увеличиваются. В связи с этим возникла необходимость определения пороговых значений ПСА в зависимости от возраста, хотя их клиническое значение остается предметом дискуссий (таблица).

Пороговые значения общего ПСА в зависимости от возраста [10]

Возраст (годы)	Значение ПСА (нг/мл)
40-49	До 2,5
50-59	До 3,5
60-69	До 4,5
70-79	До 6,5

Длительная терапия 5-АРИ снижает пороговые значения ПСА, что диктует необходимость корректировки показателей ПСА у пациентов, принимающих эти препараты более 6 мес. Обычная практика предполагает простое удвоение истинного показателя ПСА и использование этого показателя для оценки риска РПЖ. Другой способ сохранить достоверность значений ПСА при длительной терапии 5-АРИ – сравнение его истинных значений с минимальным, зарегистрированным в ходе лечения. Любое повышение концентрации ПСА выше минимального расценивается как потенциальная угроза развития РПЖ.

Кроме официально зарегистрированных препаратов, ингибирующих 5-АР, следует принимать во внимание наличие такой активности у ряда растительных субстанций, которые используют как монопрепараты и входят в состав многих комбинированных препаратов. Наиболее часто используют *Pygeum africanum* (препарат таденан), *Serenoa repens* он же *Sabal serru-*

lata он же *saw palmetto* (пермиксон, простакер, простамол, гентос и др.). Кроме того, такой активностью обладают *Ganoderma lucidum* (*грибы*), *Angelica koreana*, *Brassica rapa*, *Cuscuta reflexa*, *Euphorbia jolkinii*, *Polygonum multiflorum*, *Piper nigrum* (*leaf extract*), *Pinus sp.*, *Sophora flavescens*, *Torilis japonica*, *Thuja occidentalis*, *Lygodii Spora* и др., которые могут входить как в состав официальных препаратов, так и биодобавок или гомеопатических средств. Поэтому если пациент длительное время принимает какие-то растительные препараты (а таких не так уж мало), необходимо интересоваться их составом и при необходимости корректировать оценку уровня ПСА.

В последнее время также поднимают вопрос о необходимости скрининга РПЖ с использованием ПСА [9] при ДГПЖ, учитывая вышеперечисленные факты. Но доклад международной группы урологов под руководством Ф.Шредера на последнем форуме Европейской ассоциации урологов (ЕАУ 2012) убедительно показал преимущества скрининга РПЖ с использованием ПСА. В то же время, следует учитывать сообщения об ущемлении развития низкодифференцированного РПЖ на фоне приема 5-АРИ [4], хотя данный факт не подтверждается другими публикациями.

Вопрос о роли ПСА для диагностики РПЖ неоднократно изучался в международных исследованиях. Одним из наибольших является REDUCE, в котором среди других аспектов была проанализирована ценность ПСА для скрининга РПЖ при длительном лечении дутастеридом в сравнении с плацебо [15]. В исследовании принимали участие 8231 пациент, из которых 6729 подвергались пункционной биопсии ПЖ как минимум 1 раз (3305 – из группы дутастерида и 3424 – из группы плацебо). Критерии включения: возраст 50–75 лет, уровень ПСА – 2,5–10 нг/мл для 50–60-летних больных и 3–10 нг/мл – для пациентов старше 60 лет. Обязательным было наличие негативной в отношении опухоли биопсии ПЖ. Опытная группа принимала дутастерид по 0,5 мг ежедневно непрерывно в течение 4 лет, контрольная группа получала плацебо в том же режиме. ПСА определяли 2 раза в год, биопсию производили через 2 и 4 года после начала лечения по требованию протокола и по клиническим показаниям, если они возникали в другое время. Обнаруженные в результате биопсии злокачественные опухоли ПЖ оценивали по шкале Глисона, количеству опухолевых очагов и по общему объему опухолевого поражения.

В данном исследовании сравнивали чувствительность и специфичность ПСА для скрининга РПЖ в группах дутастерида и плацебо. Результаты подтвердили, что лечение дутастеридом сохраняет информативность ПСА для диагностики аденокарцином ПЖ любой степени дифференцировки, в том числе низкодифференцированных.

Среди диагностированных по результатам биопсии РПЖ в ряде случаев уровень ПСА не позволял заподозрить опухолевый процесс (ложно-негативный результат ПСА). Для высокодифференцированных раков (балл по Глисона не более 7) в группе дутастерида таких случаев было 25%, в группе плацебо – 37%. Для низкодифференцированных раков (8–10 баллов) процент пропущенных случаев составил 24% и 22% соответственно. Общее количество ложнонегативных результатов ПСА в группе дутастерида было 211 (32%), в группе плацебо – 406 (48%).

Таким образом, можно констатировать более высокую чувствительность показателей ПСА у пациентов, получавших дутастерид в сравнении с группой плацебо.

Также один из выводов исследования заключался в том, что использование в клинической практике метода оценки уровня ПСА от наименьшего (базового, через 6 мес терапии; в отличие от метода удвоения) как критерия для дальнейших активных дей-

ствий с целью диагностики РПЖ (например, биопсии ПЖ) для пациентов, принимающих дутастерид, позволяет сохранить чувствительность ПСА как маркера РПЖ у этой группы больных.

В другом, 4-летнем исследовании PLESS, частота выявления РПЖ с учетом значений ПСА была одинакова в группе больных, получавших финастерид, и в группе плацебо. При этом в группе плацебо использовали реальные значения концентрации ПСА, а в группе финастерид применяли правило удвоения. Коэффициент умножения при оценке значений ПСА к 4-у году исследования в группе финастерид был увеличен до 2,3. Сравнительный анализ диагностической ценности удвоенных значений ПСА в группе пациентов, получавших финастерид, и реальных концентраций ПСА в группе плацебо с учетом общепринятого критерия нормы для максимального уровня концентрации ПСА равного 4 нг/мл, выявил сходную чувствительность метода (66% и 70%, $p < 0,6$). При этом была выявлена более высокая специфичность (82% и 74%, $p < 0,0001$) и более высокая степень вероятности, рассчитанная по формуле: чувствительность/(1-специфичность), 3,6 и 2,7 соответственно ($p < 0,05$) [5].

Аналогичные результаты получены в субанализе исследования РСРТ, выводы которого заключаются в более высокой чувствительности ПСА для диагностики РПЖ в группе, получающей терапию финастеридом, в сравнении с плацебо [19].

Интересные данные были получены в исследовании S. Kaplan, в которое были включены пациенты с ДГПЖ и повышением ПСА, с отсутствием изменений при пальцевом ректальном исследовании, у которых было, как минимум, две отрицательные биопсии ПЖ [13]. Авторы оценивали влияние 5-АРИ на диагностику рака ПЖ у 276 пациентов с уровнем ПСА более 4 нг/мл ($n=208$) или скоростью изменения уровня ПСА более 0,75 нг/мл ($n=68$). Пациенты ежедневно принимали финастерид ($n=154$) или дутастерид ($n=122$).

Исследователи установили, что уровень ПСА снизился через 1 год на 46,7%, а объем ПЖ – на 17,9%. У 27,8% из 97 больных был выявлен РПЖ со средней минимальной скоростью изменения уровня ПСА 0,6 нг/мл в год. При среднем периоде наблюдения 14,6 мес у 26,8% пациентов была выполнена повторная биопсия при увеличении ПСА. Из них у 54,1% пациентов был выявлен РПЖ, среди которых у 76,9% сумма баллов по Глиссону составила 7 и выше.

Авторы пришли к выводу, что стойкое повышение ПСА на фоне терапии 5-АРИ может помочь диагностировать РПЖ у пациентов с отрицательными результатами предыдущих биопсий.

Еще одним интересным практическим аспектом являются накопленные в последние годы сведения о возможности профилактики РПЖ при длительном применении 5-АРИ при ДГПЖ. Данные факты были изложены в рекомендациях Barnett S. Kramer соавторов [6], но Федеральная служба США (FDA) не сочла существующие данные достаточно основательными для включения в инструкцию для применения финастерид или дутастерид показания «профилактика рака предстательной железы». Видимо, дальнейшие исследования смогут дать ответ и на этот вопрос, что было бы чрезвычайно интересным с практической точки зрения.

Выводы

Таким образом, несмотря на то что среди всех опухолевых маркеров ПСА является наиболее точным, его чувствительность и прогностическая ценность не совсем удовлетворяют урологов. Предложенные варианты оценки разных форм и интерпретаций ПСА не решают данную проблему, хотя в ряде случаев помогают определить тактику ведения пациента. 5-АРИ при длительном использовании, которое рекомендуется ЕАУ (более 1 года), про-

гнозировано снижают уровень ПСА (в 2 раза). В то же время, при применении 5-АРИ определенным образом нивелируется эффект увеличения ПСА за счет уменьшения объема ПЖ и поэтому рост ПСА на фоне использования 5-АРИ является важным прогностическим фактором возможного развития РПЖ.

Предложенный в последнее время метод оценки уровня PSA у пациентов, принимающих дутастерид, который предусматривает установление у пациента нового исходного уровня ПСА через 6 мес после начала лечения препаратом и дальнейшее использование любого его повышения от этого уровня как маркера для дальнейших действий с целью исключения РПЖ позволяет более уверенно выявлять онкологическую патологию у пациентов, принимающих дутастерид [15, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Говоров А.В., Иванова Е.О. // ПСА в деталях // Урология сегодня, 2011, № 6 (16).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аводарт™ (дутастерид).
3. Ablin R, et al. // Precipitating antigens of the normal human prostate // J Reprod Fertil. 1970 Aug; 22(3): 573–4.
4. Andriole G. // Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // N Engl J Med. 2010 Apr 1; 362 (13): 1192–202.
5. Andriole G. et al // Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study // Urology, 52: 195, 1998.
6. Barnett S. Kramer, Karen L. Hagerty, Stewart Justman et al. Use of 5 α -Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline.
7. Carter H. et al. // Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // JAMA 1992; 267: 2215–20.
8. Catalona W. et al // Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial // JAMA 1998; 279 (19): 1542–7.
9. Chou R, et al // Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann Intern Med 155: 762–771, 2011
10. DeAntoni, Age-Specific Reference Ranges for PSA in the Detection of Prostate Cancer // Oncology 11 (4): 475–485, 1997.
11. EAU // Guidelines. 2012 edition // http://www.uroweb.org/guidelines/eau-clinical-guidelines/Filella_X. // Evaluation of [–2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Clin Chem Lab Med. 2012 Nov 15: 1–11
12. Filella X. // Evaluation of [–2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Clin Chem Lab Med. 2012 Nov 15: 1–11
13. Kaplan S. et al // Prostate biopsy in response to a change in nadir prostate specific antigen of 0.4 ng/ml after treatment with 5 α -reductase inhibitors markedly enhances the detection rate of prostate cancer // J Urol. 2012 Sep; 188(3): 757–61
14. Lori J. et al // [–2] proPSA for Prostate Cancer Detection: an NCI Early Detection Research Network Validation Study // J Urol. 2008 August; 180 (2): 539–543
15. Michael Marberger et al // Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study // BJU // 109, 1162–1169.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection, USA. 2010. Version 2.
17. Naslund M, Miner M. // A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate // Clin Ther 2007 Jan; 29(1): 17–25.
18. Rittmaster R et al // Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride // J Clin Endocrinol Metab 1996 Feb; 81 (2): 814–819.
19. Thompson I. et al // Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter // N Engl J Med 2004; 350(22): 2239–46.
20. Stamey T. et al // Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer // Cancer 1993; 71(3 Suppl): 933–8.
21. Thompson I et al // Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer // J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1128–33.