



МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

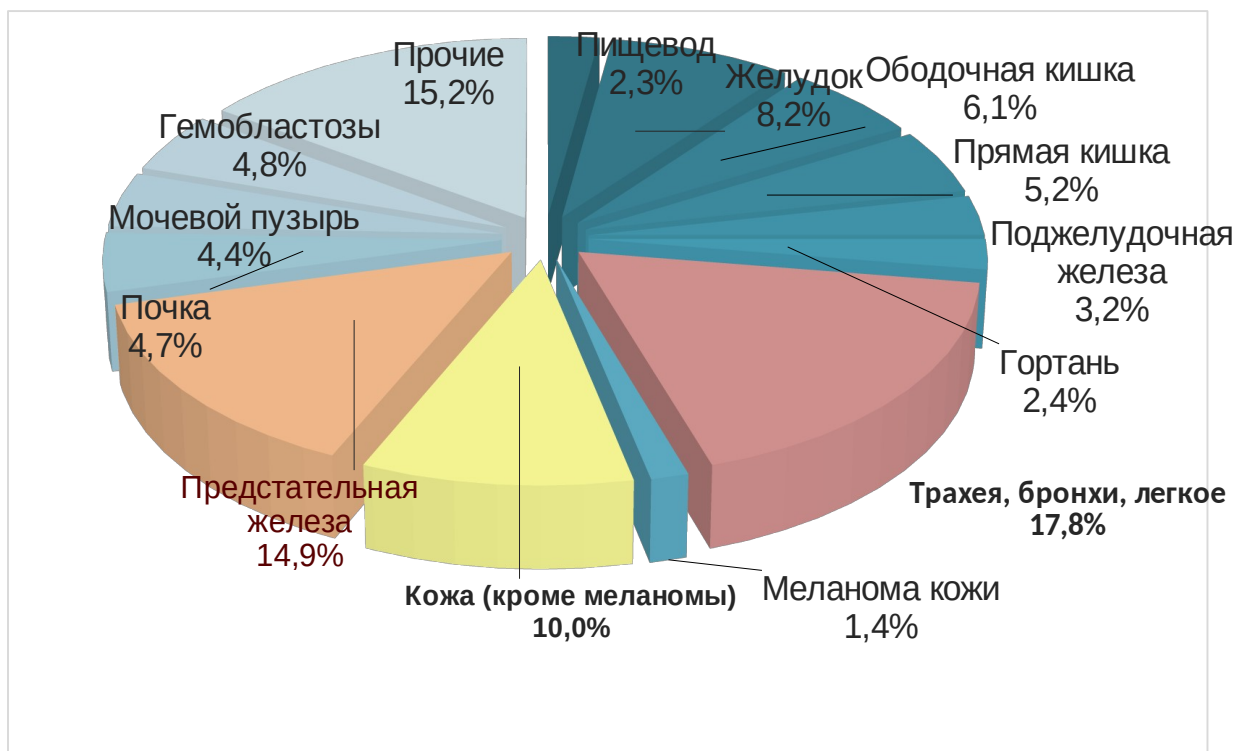
Генеральный директор - академик РАН Каприн А.Д.

«Мультипараметрические показатели для уточняющей диагностики и улучшения предоперационного стадирования рака предстательной железы»

Докладчик – к.б.н.
Маршутина Нина Викторовна

Нижний Новгород,
11.12. 2019г.

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2018г.



ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА)

ПСА – сериновая протеаза (м.м. 34 кД), синтезируемая клетками простаты

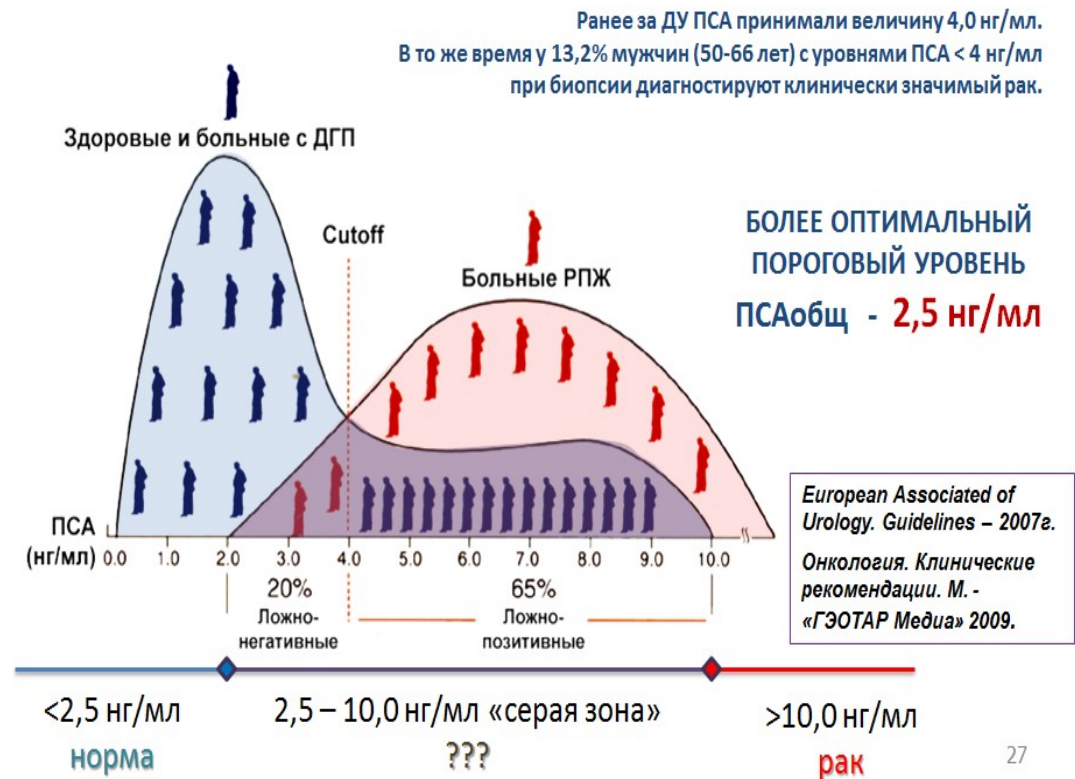
Функции:

- экзокринная – разжижение семенной жидкости
- аутокринная – опосредованно активирует пролиферацию эпителия простаты

В норме попадает в кровь в очень небольших количествах (гематопростатический барьер)

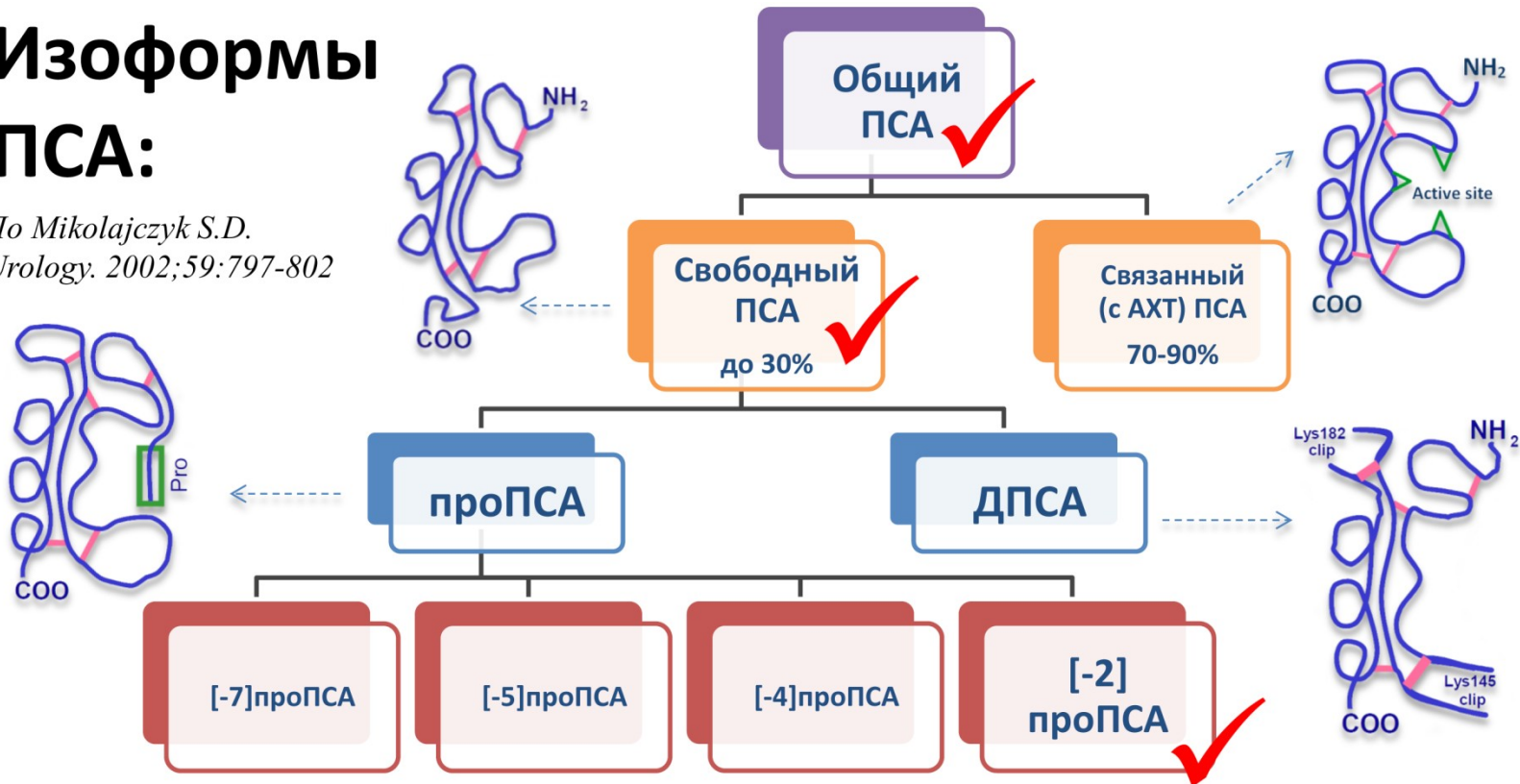
≤ 2,5 нг/мл – средний популяционный уровень ПСА у мужчин с нормальными данными ПРИ

Серая зона - < 10 нг/мл



Изоформы ПСА:

По Mikolajczyk S.D.
Urology. 2002;59:797-802



Изоформа [-2]проПСА:

- является самой стабильной формой из всех проПСА in vitro.
- уровни коррелируют со стадией, объемом опухоли и степенью злокачественности РПЖ;
- улучшает дифференциальную диагностику у пациентов с уровнем общПСА в диапазоне 2-10 нг/мл (и 2-4 нг/мл) (в алгоритме ИЗП);
- позволяет выявлять более агрессивные формы РПЖ

ПСА-ассоциированные алгоритмы:

Доля свПСА

$$\% \text{свПСА} = \frac{\text{свПСА}}{\text{общПСА}}$$

Доля [-2]проПСА в свПСА

$$\%[-2]\text{проПСА} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}}$$

Индекс Здоровья Простаты

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} * \sqrt{\text{общПСА}}$$

Выбор оптимальных пороговых значений ИЗП

Клиническая чувствительность (%)	Пороговое значение для показателя ИЗП (калибровка Hybritech)	Клиническая специфичность (%)
99	17,78	8,7
98	18,44	10,5
95	21,13	18,2
90	23,82	30,4
88	25,00	33,6
85	26,34	38,8
80	27,58	45,1
75	29,25	49,3

ВЕРоятность РПЖ в зависимости от ИЗП



МНОГОЦЕНТРОВЫЕ ПРОСПЕКТИВНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСА-СКРИНИНГА РПЖ

PLCO

10 центров США
76693 мужчин (2 группы),
55-74 года
Режим скрининга: 4 года,
комбинация ПСА/ПРИ,
ежегодно, затем 2 года
только ПСА,
ДУ - 4 нг/мл

ERSPC

7 центров Европы
162243 мужчин (2
группы), 55-69 лет
Режим скрининга:
ПСА каждые 2-4 года,

ДУ - 3-4 нг/мл

CAP

573 медцентра
Великобритании
СК.189.386/К.219.439
Режим скрининга:
ПСА однократно,

Пороговое значение
ПСА для назначения
биопсии < 3,0 нг/мл

РПЖ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ПРОГРАММ)

ERSPC

- ❖ Выявляемость РПЖ в гр. скрининга выше
- ❖ Снижение относительного риска смерти от РПЖ в гр. скрининга на 21%
- ❖ ПСА-скрининг уменьшает число случаев метастатического РПЖ на 31%
- ❖ Увеличение доли опухолей с индексом Глиссона <7
- ❖ ПСА на первом этапе скрининга заменить пока ничем невозможно

Недостаточная специфичность ПСА
(большое количество необязательных биопсий, психологический дискомфорт пациента)
Гипердиагностика
(~40% выявленных РПЖ индолентные, клинически незначимые;
избыточное лечения с потерей качества жизни),
Проблема разделения индолентных и агрессивных раков

PLCO, CAP

- ❖ Достоверных различий в показателях выявляемости и смертности от РПЖ в группах сравнения не обнаружено
- ❖ Контаминация гр.контроля – 45%
- ❖ однократное ПСА-тестирование недостаточно, чтобы оценить эффективность скрининга?

МИНИМИЗАЦИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ СКРИНИНГА РПЖ

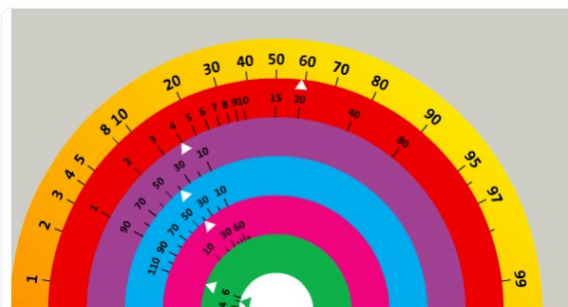
ПСА + информация о пациенте:

возраст, раса, семейный анамнез, объем простаты, результаты ТРУЗИ, наличие ожирения (калькуляторы риска рака - оценка вероятности выявления РПЖ)

Оценка фракций ПСА и индексов:

ПСАсв., проПСА, ИЗП,
Индекс CAPRA.

Калькуляторы риска РПЖ



Риск клинически незначимого (неагрессивного) рака простаты

Сумма баллов по Глиссону	2+3	Сумма баллов по Глиссону	
Длина раковой опухоли в образцах ткани при биопсии, в мм	2	Протяженность опухолевой ткани в образцах биопсии, в мм	
Длина здоровой ткани в образцах ткани при биопсии, в мм	40	Длина здоровой ткани в образцах биопсии, в мм	
Объем простаты (см ³)	40	Объем простаты (см ³)	
ПСА (нг/мл)	4	ПСА (нг/мл)	

Вычислить

Результат

Вероятность наличия клинически незначимого или неагрессивного рака составляет 58%

Выберите счетчик риска:

Калькуляторы Вашего риска
(для лиц без медицинского образования)

1 2

Калькуляторы риска, предназначенные
только для врачей

3 3 + DRE 4 4 + DRE 5

6

Калькулятор риска 5

Клинически незначимый или
агрессивный рак по данным
биопсии?

- Общие критерии выбора пациентов для Калькулятора риска 5
- Особые критерии выбора пациентов для Калькулятора риска 5
- Процесс проверки достоверности или валидности
- Результаты процесса проверки достоверности или валидности
- Возможности лечения

<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>

<http://pca-risk-calculator.ru/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

Ошибки в оценке клинических параметров до операции

Показатель	Гиподиагностика (%)	Гипердиагностика (%)
Индекс Глисона	32	8
Категория «Т»	37	44
Агрессивность опухоли	24	30

Новые математические алгоритмы стадирования РПЖ до начала лечения

Первичный отбор

- 337 больных РПЖ с уровнем ПСА < 30 нг/мл по калибровке WHO, ARCHITECT i1000, Abbott, США

Методы исследования

- Метод логистической регрессии,
- ROC-анализ, базовые статистические показатели

Лабораторные анализы

- Общий ПСА
- Свободный ПСА
- [-2]проПСА по калибровке Hybritech, Access 2, Beckman Coulter, США

Задействованные языки программирования и структурирования

HTML; JavaScript; MATLAB

Параметры, использованные при разработке и анализе алгоритмов

Параметры, известные до операции и использованные для разработки алгоритмов

- Распространенность опухоли в предстательной железе (Т)
 - **Индекс Глисона (И.Гл)**
 - Возраст
- Общий ПСА
 - Свободный ПСА
 - [-2]проПСА

Параметры, уточненные после операции (р)

- Распространенность опухоли в предстательной железе (рТ)
- Наличие регионарных метастазов (рN)
- **Индекс Глисона (рГл)**
(в соответствии с патоморфологическим заключением)

Клинически значимый статус опухолевого процесса

Индолентный РПЖ:

локализованный РПЖ: рТ2N0 и индекс Глисона ≤ 6 ;

Агрессивный РПЖ:

- ✓ локализованный РПЖ рТ2N0 и индекс Глисона ≥ 7 ;
- ✓ местно-распространенный РПЖ: рТ3N0;
- ✓ РПЖ с регионарными метастазами: рТ1—3N+.

Новые математические алгоритмы стадирования РПЖ до начала лечения

**ЛИКС-В (Лабораторный индекс
клинического стадирования + возраст)**

$$\text{ЛИКС-В} = \frac{\frac{\sqrt{[-2]_{\text{проПСА}}}}{\text{свПСА}^2} * \sqrt[3]{1,5 * \text{Возраст}}}{100} * \sqrt{\text{ОбщПСА}^4} + 1,5 * \text{Возраст}$$

Алгоритм сравнения

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]_{\text{проПСА}}}{\text{свПСА}} * \sqrt{\text{ОбщПСА}}$$

НОВЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ СТАДИРОВАНИЯ РПЖ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

ВИЗГ (Возраст - Индекс Здоровья простаты - индекс Глисона)

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 * \text{Возраст} + 0,01 * \text{ИЗП} + \text{Гр.и.Глисона} + 0,67 * \text{Гр.Т}$$

Возраст пациента
N полных лет

Категория T
(до операции)
= 1, если T1 - T2
= 2, если T3 - T4

Деление на группы
и.Глисона,
выставленного до операции
= 1, если и.Глисона < 7
= 2, если и.Глисона 7 (3+4)
= 3, если и. Глисона 7 (4+3)
= 4, если и. Глисона > 7

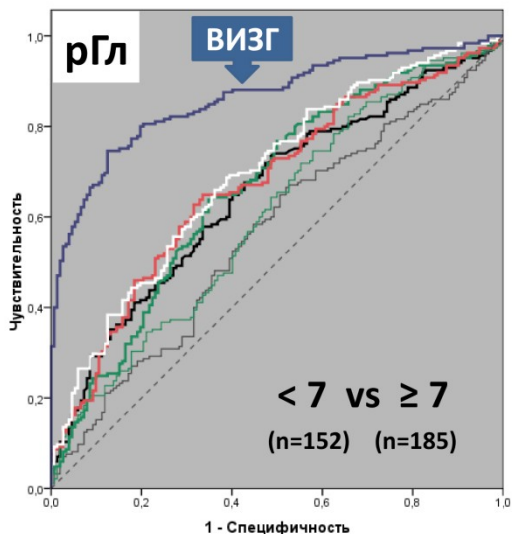
Индекс Здоровья
Простаты

$$\frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} * \sqrt{\text{общПСА}}$$

Алгоритм сравнения

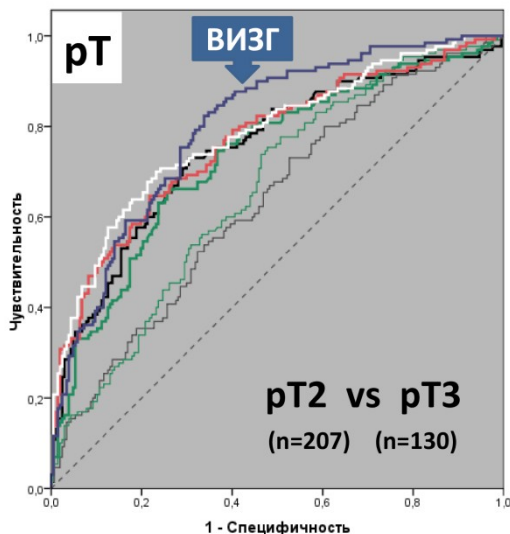
$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} * \sqrt{\text{общПСА}}$$

ROC-анализ для разделения пациентов с рГл < 7 и ≥ 7



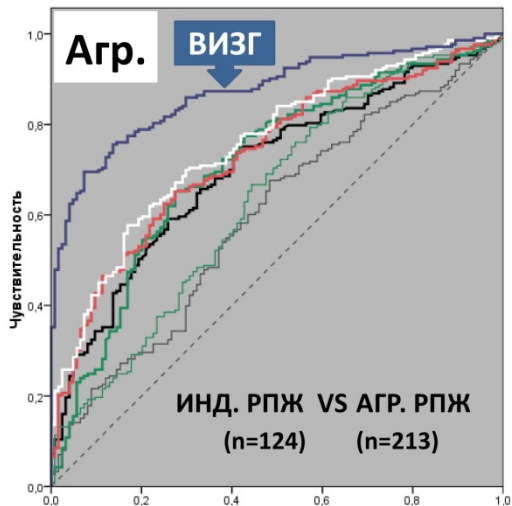
Параметр	AUC
общПСА	0,653
инв.%свПСА	0,562
[-2]проПСА	0,663
%[-2]проПСА	0,603
ИЗП	0,672
ЛИКС-В	0,694
ВИЗГ	0,862

ROC-анализ для разделения пациентов с рТ2 и рТ3



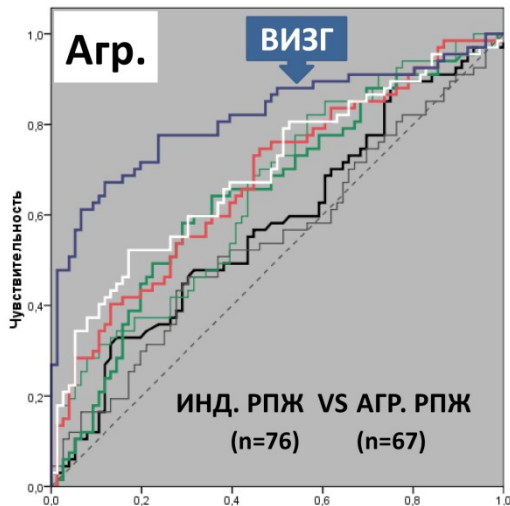
Параметр	AUC
общПСА	0,752
инв.%свПСА	0,631
[-2]проПСА	0,733
%[-2]проПСА	0,658
ИЗП	0,767
ЛИКС-В	0,784
ВИЗГ	0,800

ROC-анализ для разделения пациентов с индолентным и агрессивным РПЖ (общПСА ≤ 30 нг/мл)



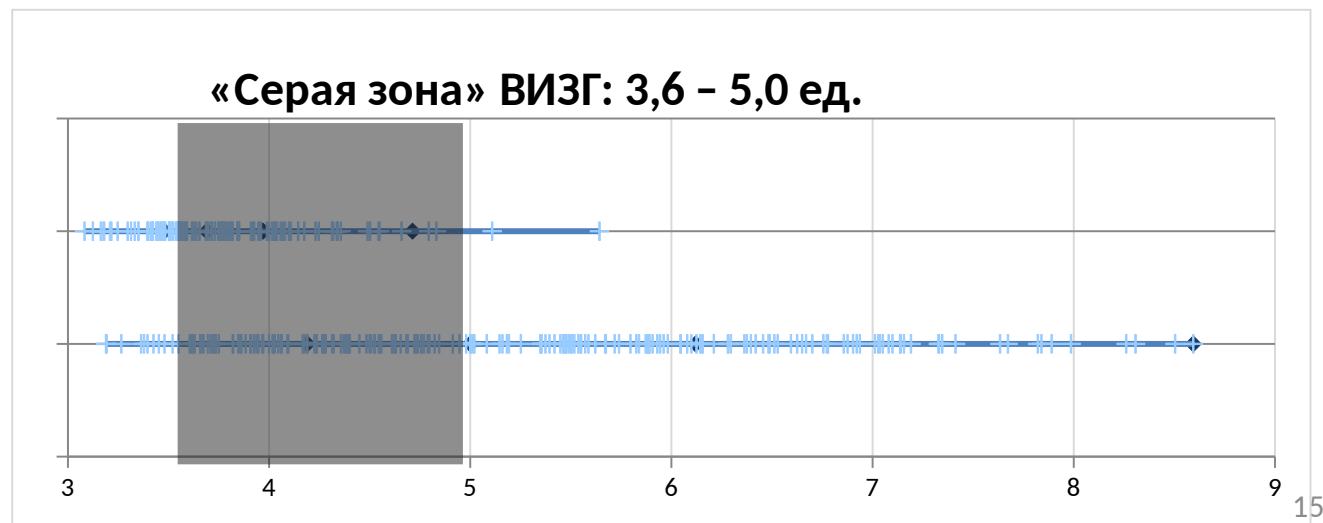
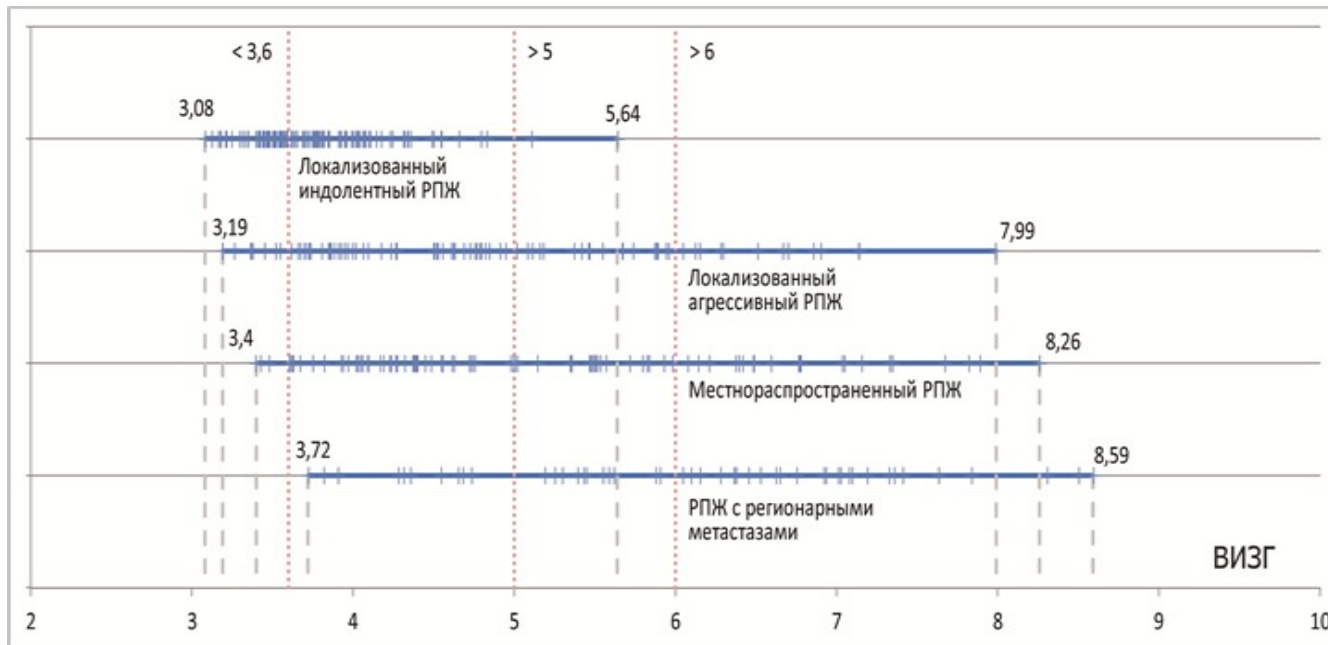
Параметр	AUC
общПСА	0,703
инв.%свПСА	0,595
[-2]проПСА	0,711
%[-2]проПСА	0,634
ИЗП	0,730
ЛИКС-В	0,756
ВИЗГ	0,872

ROC-анализ для разделения пациентов с Индолентным и Агрессивным РПЖ (общПСА 2,5 - 10,0 нг/мл)



Параметр	AUC
общПСА	0,577
инв.%свПСА	0,548
[-2]проПСА	0,646
%[-2]проПСА	0,652
ИЗП	0,675
ЛИКС-В	0,694
ВИЗГ	0,817

Пороговые значения и «серые зоны» ВИЗГ



Практическое использование результатов работы

Калькулятор расчета мультипараметрических показателей для дооперационного стадирования рака предстательной железы (РПЖ)

Демонстрация работы со случайным набором данных

Введите известные данные:

Возраст: количество полных лет на момент обследования

Клинические параметры:

TNM по предоперационным данным: T N0 M0

Индекс Глисона по результатам биопсии: Сумма баллов

Лабораторные параметры сыворотки крови (калибровка Huhvitech)

Рус.	Англ.	Значение	Единицы	Норма
общий ПСА	tPSA	<input type="text"/>	нг/мл	< 2.5 нг/мл
свободный ПСА или % свПСА	fPSA or %fPSA	<input type="text"/>	нг/мл %	--- Введите общий ПСА
[-2]проПСА	p2proPSA	<input type="text"/>	пг/мл	---

Расчитать параметры, сделать прогноз

Расчетные параметры:

Рус.	Англ.	Значение	Комментарий
%[-2]проПСА	%p2proPSA	<input type="text"/> %	---
ИЗП	phi	<input type="text"/> ед	---
ЛИКС		<input type="text"/> ед	---
ЛИКС-В		<input type="text"/> ед	---
ВИЗГ		<input type="text"/> ед	---

Заключение:

Здесь появятся результаты прогноза

Обозначения

ПСА - Простатический Специфический Антиген
общПСА - общий Простатический Специфический Антиген
свПСА - свободный Простатический Специфический Антиген
[-2]проПСА - белок-предшественник ПСА

ИЗП или **phi** - Индекс Здоровья Простаты или Prostate Health Index
 $ИЗП = phi = [-2]проПСА * свПСА^{(-1)} * общПСА^{(1/2)}$

ЛИКС - Лабораторный Индекс Клинического Стадирования
 $ЛИКС = [-2]проПСА^{(3/2)} * свПСА^{(-2)} * общПСА^{(4/3)}$

ЛИКС-В - Лабораторный Индекс Клинического Стадирования с добавлением
Возраста
 $ЛИКС-В = (ЛИКС / 100) + 1.5 * Возраст$

ВИЗГ - Мультипараметрический показатель
(Возраст, Индекс Здоровья простаты, индекс Глисона по биопсии, степень распространенности опухолевого процесса в предстательной железе T)

$ВИЗГ = 0,025 * Возраст + 0,01 * ИЗП + Gr.и.Глисона + 0,6 * Gr.Т$,
где Gr.и.Глисона
= 1, если и.Глисона < 7
= 2, если и.Глисона 7 (3+4)
= 3, если и.Глисона 7 (4+3)
= 4, если и.Глисона > 7
и Gr.Т
= 1, если T1 - T2
= 2, если T3 - T4

Практическое использование результатов работы

Калькулятор расчета мультипараметрических показателей для дооперационного стадирования рака предстательной железы (РПЖ)

Демонстрация работы со случайным набором данных

Введите известные данные:

Возраст: количество полных лет на момент обследования

Клинические параметры:

TNM по предоперационным данным: N0 M0

Индекс Глисона по результатам биопсии: баллов

Лабораторные параметры сыворотки крови (калибровка Huhritech)

Рус.	Англ.	Значение	Единицы	Норма
общий ПСА	tPSA	<input type="text"/>	нг/мл	< 2.5 нг/мл
свободный ПСА или % свПСА	fPSA or %fPSA	<input type="text"/>	нг/мл %	--- Введите общий ПСА
[-2]проПСА	p2proPSA	<input type="text"/>	пг/мл	---

Рассчитать параметры, сделать прогноз

Расчетные параметры:

Рус.	Англ.	Значение	Комментарий
%[-2]проПСА	%p2proPSA	<input type="text"/> %	---
ИЗП	phi	<input type="text"/> ед	---
ЛИКС		<input type="text"/> ед	---
ЛИКС-В		<input type="text"/> ед	---
ВИЗГ		<input type="text"/> ед	---

Заключение:

Здесь появятся результаты прогноза

Обозначения

ПСА - Простатический Специфический Антиген
общПСА - общий Простатический Специфический Антиген
свПСА - свободный Простатический Специфический Антиген
[-2]проПСА - белок-предшественник ПСА

ИЗП или **phi** - Индекс Здоровья Простаты или Prostate Health Index
 $ИЗП = phi = [-2]проПСА * свПСА^{(-1)} * общПСА^{(1/2)}$

ЛИКС - Лабораторный Индекс Клинического Стадирования
 $ЛИКС = [-2]проПСА^{(3/2)} * свПСА^{(-2)} * общПСА^{(4/3)}$

ЛИКС-В - Лабораторный Индекс Клинического Стадирования с добавлением
Возраста
 $ЛИКС-В = (ЛИКС / 100) + 1.5 * Возраст$

ВИЗГ - Мультипараметрический показатель
(Возраст, Индекс Здоровья простаты, индекс Глисона по биопсии, степень распространенности опухолевого процесса в предстательной железе T)

$ВИЗГ = 0,025 * Возраст + 0,01 * ИЗП + Gr.и.Глисона + 0,6 * Gr.Т$,
где Gr.и.Глисона
= 1, если и.Глисона < 7
= 2, если и.Глисона 7 (3+4)
= 3, если и.Глисона 7 (4+3)
= 4, если и.Глисона > 7
и Gr.Т
= 1, если T1 - T2
= 2, если T3 - T4

Клинический случай А:

Высокая вероятность индолентного РПЖ

Введите известные данные:

Возраст: количество полных лет на момент обследования

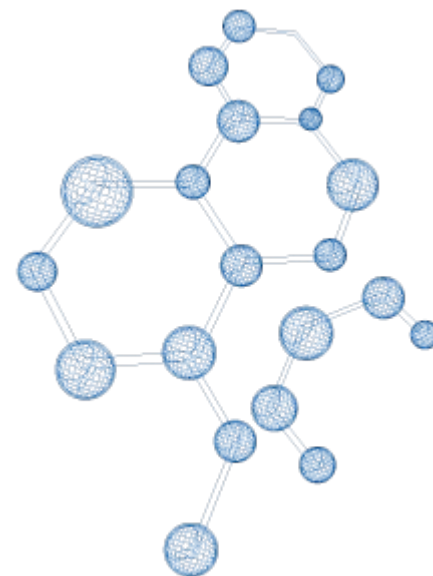
Клинические параметры:

TNM по предоперационным данным:

Индекс Глисона по результатам биопсии: баллов

Лабораторные параметры сыворотки крови (калибровка Hybritech)

Рус.	Англ.	Значение	Единицы	Норма
общий ПСА	tPSA	<input type="text" value="20.37"/>	нг/мл	< 2.5 нг/мл
свободный ПСА	fPSA	<input type="text" value="1.23"/>	нг/мл	---
или	or			
% свПСА	%fPSA	<input type="text" value="6.04"/>	%	< 25 %
[-2]проПСА	p2proPSA	<input type="text" value="16.69"/>	пг/мл	---



Клинический случай А:

Высокая вероятность индолентного РПЖ

Введите известные данные:

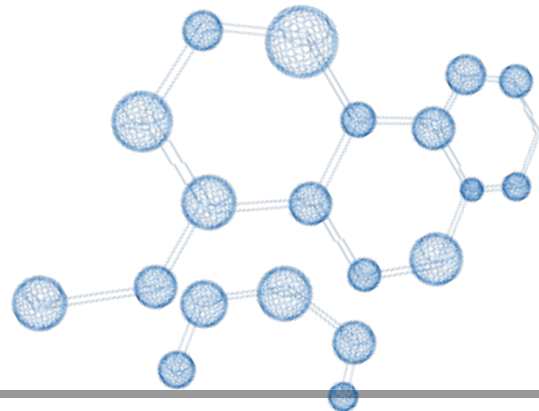
Возраст: количество полных лет на момент обследования

Клинические параметры:

TNM по предоперационным данным: N0 M0

Индекс Глисона по результатам биопсии: баллов

Лабораторные параметры сыворотки крови (калибровка Hybritech)



Расчетные параметры:

Рус.	Англ.	Значение	Комментарий
%[-2]проПСА	%p2proPSA	<input type="text" value="1.36"/> %	---
ИЗП	phi	<input type="text" value="61.24"/> ед	Неблагоприятный прогноз (25 - 120 ед.) : T3 и/или и.Глисона > 6
ЛИКС		<input type="text" value="2505"/> ед	Серая зона (500 - 5000 ед.)
ЛИКС-В		<input type="text" value="106"/> ед	Серая зона (90 - 150 ед.)
ВИЗГ		<input type="text" value="3.56"/> ед	Благоприятный прогноз (< 3.6 ед.) : T2 и и.Глисона < 7

Заключение:

Индолентный РПЖ **Агрессивный РПЖ**
69.25% **30.75%**

Использованные прогностические критерии:

Прогнозируемый параметр	Вероятность	Прогностический критерий
рТ2	95%	ВИЗГ < 3.6 ед.
Агрессивный РПЖ	90%	обшПСА > 20 нг/мл
РПЖ без регионарных метастазов	100%	ВИЗГ < 3.7 ед.

Валидация алгоритма ВИЗГ

- Пациенты с уровнем общПСА < 30 нг/мл
- Выполнена радикальная простатэктомия
- Доступны данные до и после лечения

Учебная выборка (УВ): 337 пациентов (диапазон возраста 41-85 лет)

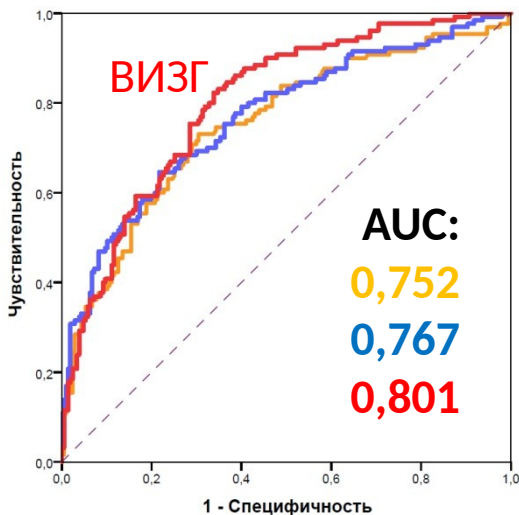
Валидационная выборка (ВВ): 83 пациента (диапазон возраста 46-76 лет)

ROC-анализ

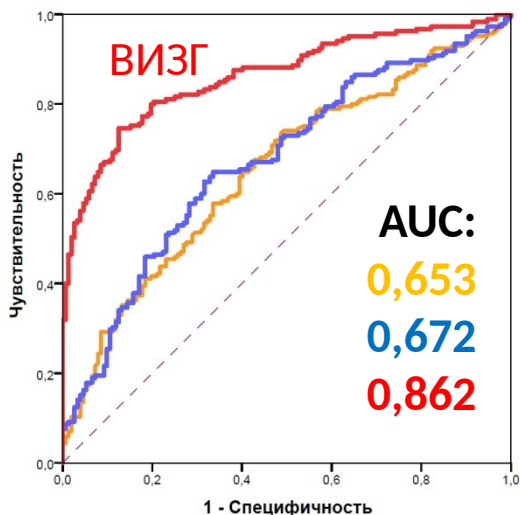
общПСА ИЗП ВИЗГ

pT2 vs pT3

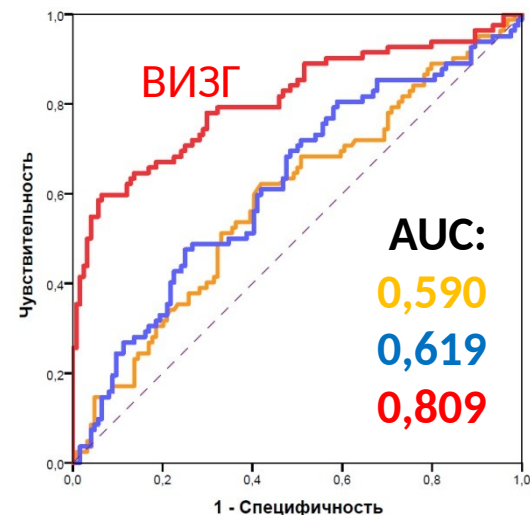
Учебная выборка



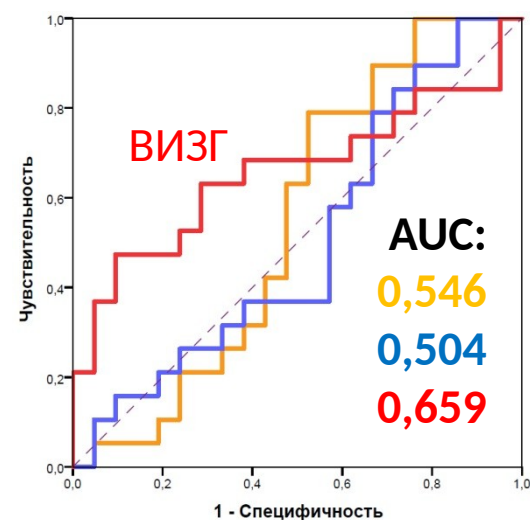
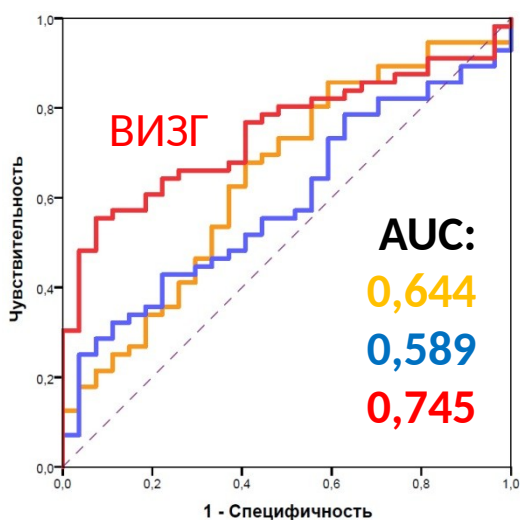
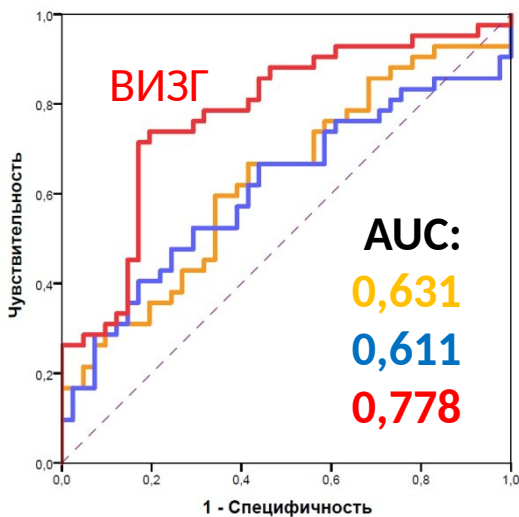
Индекс Глисона (pГл)
<7 vs ≥7



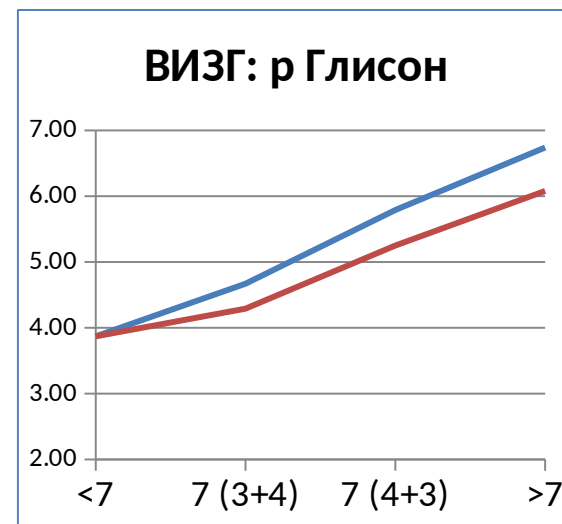
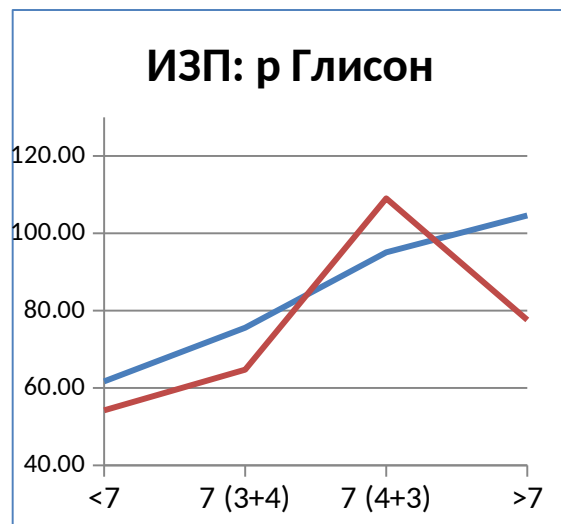
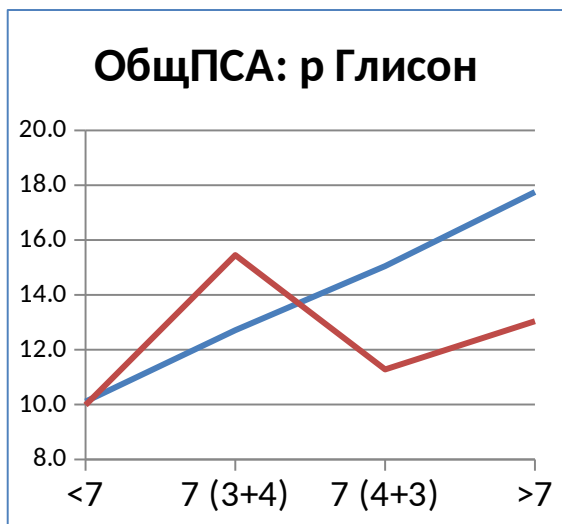
Локализованный
РПЖ (pT2) Индолентный vs
Агрессивный



Валидационная
выборка

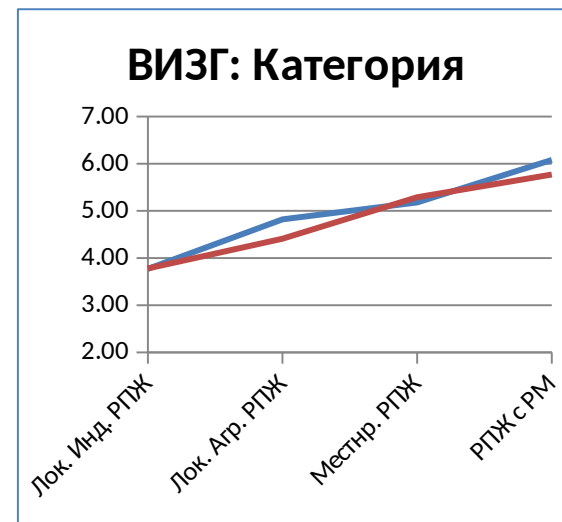
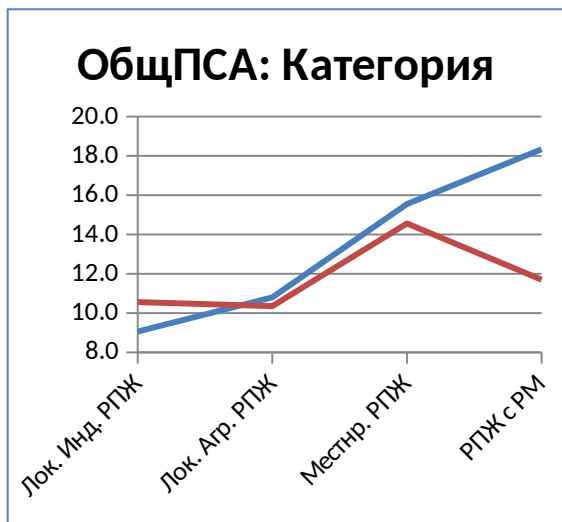


Корреляция параметров общПСА, ИЗП и ВИЗГ для УВ и ВВ



— Учебная выборка

— Валидационная выборка



Заключение

Мультипараметрические алгоритмы, включающие молекулярные изоформы ПСА и клинико-морфологические характеристики позволяют:

- повысить специфичность и чувствительность лабораторного метода выявления РПЖ
- лучше разделять индолентные и агрессивные формы РПЖ
- повысить точность долечебного стадирования РПЖ.

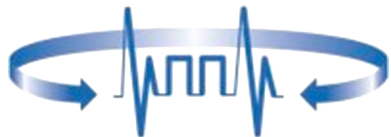


В исследовании принимали участие:



МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ:

Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Маршутина Н.В.



ФГБУН ИППИ им. А.А. Харкевича РАН:

Пирогов С.А., Гитис В.Г., Юрков Е.Ф.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

prognoz.06@mail.ru