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

Простатический специфический антиген (ПСА) в сыворотке крови женщин (анализ литературы)

Докладчик: проф. Н.С. Сергеева
prognoz.01@mail.ru

Москва 2019

Цель презентации

Ознакомить с данными литературы последних лет

Непростатические источники ПСА у женщин (ИГХ)

1. У женщин – парауретральные железы (Skene's) – «эквивалент» предстательной железы мужчин
2. Эпителий протоков молочной железы (при лактации ПСА определяется в молоке)
3. Эпителий легкого, яичников, матки, поджелудочной железы, слюнных желез (определяется в слюне)
4. Доброкачественные образования молочной железы (фиброаденома, киста, внутрипротоковая папиллома…)
5. **Рак молочной железы**

Основной вклад в сывороточный уровень ПСА у здоровых женщин вносит молочная железа

Mashkoor F.C. et al. Cancer Epidemiol., 37(5):613-8, 2013; Das S. et al. Asian Pac J Cancer Prev., 12(8):2051-3, 2011; Chang U-F. et al. Anal. Chem., 83(13):5324-8, 2011; Mannello F. et al. Breast Cancer Res., 3(4):238-43, 2001

ПСА в сыворотке крови здоровых женщин

- Уровни общего ПСА (ПСАобщ) в среднем – 2 пг/мл
  (в 1000 раз меньше, чем у мужчин)
- Максимальные уровни – в фолликулиновую фазу менструального цикла (экспрессия ПСА регулируется гормонами желтого тела (спорное утверждение)
- Динамика ПСАобщ соответствует динамике прогестерона в менструальном цикле и не зависит от эстрогенов (спорное утверждение)

Регуляция синтеза ПСА у здоровых женщин

- Экспрессия ПСА в молочной железе – под контролем андрогенов
- Активация синтеза ПСА наблюдается при изменении гормонального фона:
  - Беременность
  - Лактация
  - Прием гормональных контрацептивов

Гормональные нарушения у женщин, сопровождающиеся увеличением ПСА в сыворотке крови

- Гиперандрогения
  - Синдром поликистозных яичников
  - Гирсутизм
- Ановуляторные циклы

NB: Антиандрогенная терапия у женщин приводит к снижению ПСА

ПСА у женщин – маркер андрогенной активности

Обоснование активации синтеза ПСА в опухолевой ткани молочной железы

- Экспрессия гена ПСА (калликреина 3) находится под контролем стероидных гормонов – андрогенов и прогестинов
- Экспрессия гена ПСА зависит от наличия на поверхности клеток рецепторов этих гормонов
- При РМЖ наблюдается дисбалланс андрогенов и прогестинов, что приводит к экспрессии генов, находящихся под контролем этих гормонов (up-regulation), в том числе ПСА
- ПСА играет роль в патогенезе РМЖ

Исследования и-РНК (м-RNA) показали, что молекулы ПСА при РПЖ и РМЖ идентичны

Mashkoor F.C. et al. Cancer Epidemiol., 37(5):613-8, 2013; Das S. et al. Asian Pac J Cancer Prev., 12(8):2051-3, 2011; Chang U-F. et al. Anal. Chem., 83(13):5324-8, 2011; Magklara A. et al. Breast Cancer Res Treat., 59(3):263-70, 2000

ПСА в сыворотке крови женщин с доброкачественными процессами в молочных железах (МЖ)

- Может быть повышен при фиброаденомах и кистах МЖ (разброс данных по публикациям –
от 7% случаев до 86% случаев).
- Имеет ли ПСА диагностическую ценность при фиброаденомах и кистах МЖ - ???

Медианы ПСА при РМЖ vs доброкачественные заболевания (ДЗ) МЖ

	ДЗ МЖ	РМЖ	
ПСАобщ	0,17	0,77	$p < 0,001$

Razavi S.H. et al. Int J Prev Med., 6:15, 2015

ПСА при раке молочной железы (I)

- Повышен в сыворотке крови в сравнении с донорами (разброс данных – от 11% случаев до 86% случаев)
- Уровни ПСА выше при ранних стадиях РМЖ, чем при поздних
- ПСА снижается с увеличением размера первичного опухолевого узла и с повышением степени злокачественности (G) (коэф. корреляции = - 0,93)

Предположение: При распространенных стадиях РМЖ высокоагрессивные опухоли теряют способность синтезировать многие белки, характерные для дифференцированных клеток, в том числе ПСА.

Заключение: с помощью ПСА можно будет выявлять опухоли маленького размера

Das S. et al. Asian Pac J Cancer Prev., 12(8):2051-3, 2011

ПСА и прогестины при РМЖ

1. Если при РМЖ ПСА повышен, то рецепторы к прогестерону в опухоли положительны
2. Такая строгая корреляция позволяет заменить один анализ другим
3. Если рецепторы прогестерона положительны, то ПСА повышен в 93,3% случаев

Das S. et al. Asian Pac J Cancer Prev., 12(8):2051-3, 2011

ПСА и индекс массы тела (ИМТ) при РМЖ

При РМЖ чем выше ИМТ, тем выше ПСА

ПСА и уровень андрогенов при РМЖ

При РМЖ чем выше уровень андрогенов, тем выше ПСА

Mashkoor F.C. et al. Cancer Epidemiol., 37(5):613-8, 2013

Особенности молекулярных форм ПСА при РМЖ (vs доброкачественные заболевания МЖ и МЖ здоровых женщин)

Две основные молекулярные формы ПСА:

ПСАобщ. = ПСАсвоб. + ПСАсвяз.*

*Связанный в сыворотке крови преимущественно с α_1-антихимиотипсином (α_1-АХТ)

1. **У здоровых мужчин – доминирующей в крови формой ПСА является ПСАсвяз. (доля ПСАсвоб. – 20-35%)**

2. **При РПЖ – доминирующей в крови формой ПСА остается ПСАсвяз. (доля ПСАсвоб. меньше, чем в норме – как правило не превышает 15%)**

3. **При РМЖ (в отличие от нормальной МЖ и доброкачественных заболеваний МЖ) – доминирующей формой (> 50% всего ПСА) является ПСАсвоб.**

Особенности молекулярных форм ПСА при РМЖ

Причина доминирования ПСАсвоб. при РМЖ: В клетках РМЖ высока активность эндопептидаз, которые отщепляют от ПСА фрагмент, с помощью которого он связывается с α_1-АХТ (посттрансляционная модификация)

Предположение: по соотношению ПСАсвоб./ПСАобщ. можно диагностировать РМЖ

Mashkoor F.C. et al. Cancer Epidemiol., 37(5):613-8, 2013

Зависимость сывороточного ПСА от возраста

	ПСАобщ. / ПСАсвоб.	
	РМЖ	**Доноры**
Пременопауза	1,61 / 1,1	0,63 / 0,16
Постменопауза	0,9 / 0,5	0,26 / 0,1

Заключение:

- При РМЖ ПСА повышается
- У пожилых доноров и при РМЖ ПСА ниже, чем у молодых, т.к. снижаются гормональные влияния
- Доминирующей формой при РМЖ является ПСАсвоб., а у доноров – ПСАсвяз.

Mashkoor F.C. et al. Cancer Epidemiol., 37(5):613-8, 2013

«Поведение» ПСАсв. после операции при РМЖ

	Доля случаев с ПСАсвоб. > 50%
До операции	84 %
После операции	1,8 % *

*** Это 3 случая с подтвержденной гистологически нерадикальностью**

Mashkoor F.C. et al. Cancer Epidemiol., 37(5):613-8, 2013
Das S. et al. Asian Pac J Cancer Prev., 12(8):2051-3, 2011

ПСА при РМЖ и рецепторы андрогенов

- Одна из причин развития резистентности к ER+РМЖ к антиэстрогеновой терапии – переключение опухолевых клеток с эстрогеновой зависимости на зависимость от андрогенов
- Экспрессия ПСА зависит от андроген-ассоциированных генов

ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ:

Повышенный ПСА при РМЖ может быть фактором отбора больных для анти андрогенной терапии

(Hanamura T., 2019)

Возможная клиническая значимость оценки ПСА при РМЖ

1. Диагностика (отбор группы риска наличия РМЖ)
2. Для уточняющей дифференциальной диагностики «добро/зло» МЖ
3. Как критерий адекватности объема оперативного вмешательства
4. Как фактор прогноза
5. Отбор больных РМЖ для антиандрогенной терапии
6. Исходно повышенный ПСА – фактор плохого ответа на терапию тамоксифеном (*Foekens J.A. et al. Br J Cancer., 79(5-6):888–94. 1999*)
7. Для мониторинга доклинического выявления рецидивов заболевания

Начаты исследования ПСА при патологических процессах в молочной железе с отделением РПХ МНИОИ им. П.А.Герцена

К анализу данных и разработке диагностического алгоритма будут привлечены математики из ИППИ РАН

Анализ литературы и подготовка обзора литературы осуществлены

Сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена

Отд. Прогноза эффективности консервативного лечения:

д.б.н. проф. Сергеева Н.С.
к.б.н. н.сот. Алентов И.И.

Отд. Реконструктивно-пластической хирургии молочной железы:

д.б.н. проф. Закиряходжаев А.Д.
врач Ортабаева Д.Р.

Спасибо за внимание!