

УДК 616.65-006-036.4-07-08

ПЕРЕДПУХЛИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В АСПЕКТІ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

М.П. Мельничук¹, О.О. Люлько², О.Г. Курик¹, А.З. Журавчак¹, О.В. Каленська³

*Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами¹,
Запорізька медична академія післядипломної освіти²,
Клінічна лікарня «Феофанія»³*

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з провідних проблем урології. Це зумовлено швидким приростом захворюваності, який досягає 3% на рік, що дозволяє прогнозувати подвоєння кількості зареєстрованих випадків до 2030 року [1]. В Україні показник захворюваності на РПЗ у 2009р. становив 20,23 на 100000 чоловічого населення (світовий стандарт), а смертності – 9,82 на 100000 чоловіків. У структурі захворюваності чоловіків на злоякісні новоутворення РПЗ перебуває на 4 місці після пухлин легенів, шкіри та шлунку, а у структурі смертності – на 3 місці [2]. Актуальним аспектом є раннє виявлення РПЗ та передпухлинних захворювань простати з метою поліпшення показників виживання та смертності.

До теперішнього часу під передраковими процесами розглядався ряд тканинних порушень різної природи (запалення, дистрофія, дифузні та нодозні проліферати, доброякісні пухлини). Проте лікування вищезгаданих захворювань не призвело до зниження захворюваності на РПЗ. У подальшому склалися уявлення про карциному *in situ*, простатичну інтраепітеліальну неоплазію (ПН) та атипову дрібноклітинну проліферацію (АДП), які вважаються можливими передstadіями інвазивної аденокарциноми.

Метою нашого огляду було систематизувати чисельні розрізнені та неоднорідні дані різних дослідників та власний досвід про передракові стани ПЗ, встановити роль у канцерогенезі ПН, її клінічне значення в аспекті оптимального алгоритму діагностики та попередження малігнізації.

Морфологічно ПН характеризується проліферацією секреторного епітелію, вираженість якої відповідає спектру цитологічних змін та є

преінвазивним станом. Суттєвою відмінністю ПН від карциноми *in situ* є збереження цілісності базальної мембрани [3]. ПН як в експерименті, так і у хворих на доброякісну гіперплазію та РПЗ характеризується атиповою проліферацією всередині проток і ацинусів передміхурової залози, виявляється багаточаровістю і невпорядкованістю клітин секреторного епітелію з формуванням подушкоподібних, папілярних, кріброзних структур без ознак стромальної інвазії, а також цитологічними змінами, що характеризують диспластичний процес [4]. Вперше морфологічна картина ПН була описана McNeal у 1969р. [4]. У подальшому ПН була досліджена McNeal та Bostwick у 1986р. [6]. Теперішній термін «простатична інтраепітеліальна неоплазія» був запропонований Bostwick та Brawer у 1987р. і закріплений консенсусом на конференції у 1989р. [6]. На початковому етапі ПН була розподілена на 3 підгрупи, які пізніше були термінологічно об'єднані у ПН низького ступеня (ПННС) та ПН високого ступеня (ПНВС). Описано 4 основних гістологічних варіанти ПН: пучковий (зустрічається у 59%), мікропапілярний (34,3%), крібриформний (6,2%) та плоский (0,5%) [7].

Дані про поширеність на ПН, представлені різними дослідниками, значно відрізняються, що пов'язано з особливостями контингенту досліджуваних, способом взяття матеріалу, діагностичними критеріями, які використовувалися. Так, статистичні дані, одержані під час дослідження препаратів передміхурових залоз на аутопсії [8] та після радикальної цистектомії (з приводу раку сечового міхура) [9] свідчать про частоту ПН без РПЗ 40-50%, при чому

об'єм та ступінь ПН збільшуються з віком [10]. В той же час, частота ПНВС, виявленої під час біопсії простати серед скринінгової групи чоловіків, становить 0,7-20% [11], а серед пацієнтів, яким виконувалася ТУРП – 3-33% [12] згідно даних різних дослідників.

Статистичні дані про частоту виявлення ПН в Україні не систематизовані, як через відсутність реєстрації цієї патології як нозологічної одиниці, так і через суб'єктивність і недостатність стандартизованих морфологічних критеріїв в кожній окремій лабораторії. Крім того, в Україні відсутня програма скринінгу РПЗ, що також не сприяє виявленню та обліку передракових процесів. В той же час у США, де щорічно проводиться близько 1300000 біопсій простати, виявляється 198500 нових випадків РПЗ. Частота виявлення ізольованої ПН (ПН без РПЗ) складає в середньому 9% (4-16%), що представляє 115000 нових випадків ПН (без РПЗ), діагностованих щороку [6]. Згідно з даними дослідників, частота та ступінь ПН підвищуються з віком [13]. Дані аутопсійних досліджень свідчать про збільшення вірогідності ПН у хворих похилого віку, попереджаючи розвиток аденокарциноми на 5 років. Схоже дослідження серед молодих чоловіків встановило, що ПН зустрічається у 20-ти та 30-річних чоловіків у 9% та 20% відповідно та випереджає РПЗ на 10 років. Частіше у пацієнтів молодого віку трапляється ПННС, об'єм ПН також прямопропорційний віку. Крім того, встановлено расові та географічні відмінності, характерні для ПН. Найбільша частота ПН спостерігається у афроамериканців, а у чоловіків Азії відзначається найменша частота ПН. Така ж географічна закономірність характерна і для РПЗ [6].

На теперішній час доброякісні проліферативні процеси передміхурової залози не входять до списку міжнародної класифікації хвороб (МКХ10) та не є самостійними нозологічними одиницями. Водночас постійно накопичується та оновлюється база даних, які свідчать про те, що ПН має клінічне значення як потенційний передраковий процес. Основою встановлення діагнозу захворювань ПЗ є гістологічне дослідження отриманих біоптатів. Згідно до даних Humphrey P. [14], найчастіше патогістологи зустрічаються з дослідженням зразків тканин, отриманих у результаті трансректальної мультифокальної біопсії простати. Зразки тканини після ТУРП є другим за поширеністю типом дослід-

жуваного матеріалу, оскільки ТУРП є «золотим стандартом» у лікуванні ДГПЗ. Третє місце у США посідає морфологічне дослідження матеріалу після радикальної простатектомії, а четверту позицію має вивчення видалених вузлів ПЗ після відкритих аденомектомій [15].

Для дослідження патогенетичного зв'язку між ПНВС та РПЗ вивчалися різноманітні аспекти: гістологічні параметри, дані морфометрії та гістохімії, включаючи фактори регуляції клітинного росту [16]. У наукових працях була показана притаманність для ПН тенденції до втрати диференціації, зміненої проліферації, гальмування апоптозу, зміни у показниках, які характеризують механізми клітинної диференціації та регуляції [17]. ПН має багато спільних імунофенотипових та цитологічних рис з карциномою (відсутність віментину, колагену IV типу, експресія колагенази IV типу, c-erbB-2, мутованих p53 та RB, виявлення лектину Ulex europaeus, збільшення вмісту металопротеїнази та матрилізіну, збільшення кількості мітозів, інших маркерів проліферації – PCNA, Ki-67, MIB-1, посилення ангиогенезу, зміни морфології клітинних ядер, висока частота анеуплоїдії, хромосомних порушень, поява білка nm-23-H1) [7]. Схожі порушення в експресії біомаркерів, хромосомні та молекулярні альтерації були виявлені у пацієнтів з ПНВС та РПЗ, що було покладено в основу теорії про канцерогенез у ПЗ з участю ПНВС як передракового стану [18]. Дисгормональні порушення є важливим патогенетичним механізмом розвитку простатичних неоплазій. В експерименті тривале почергове введення синестролу та тестостерону-пропіонату викликає гіперпластичні та диспластичні зміни епітелію передміхурових залоз шурів [19].

Прогностична роль ПН стосовно канцерогенезу оцінювалася у ретроспективному дослідженні 100 пацієнтів, яким було встановлено діагноз ПН та 112 хворих без ПН після секстантної біопсії. Аденокарцинома після повторних біопсій ПЗ була ідентифікована у 36% пацієнтів з ПН і у 13% хворих без попереднього діагнозу ПН. Вірогідність виявлення раку була прямопропорційною часовому інтервалу між первинною та повторною біопсіями (у 32% випадків до 1 року та у 38% випадків більше 1 року) [20]. Kronz і співавт. встановили, що єдиним гістологічним фактором ризику для РПЗ була кількість одержаних стовпчиків тканини з ПН: ризик розвитку аденокарциноми був 30,2%

при наявності 1-2-ох стовпчиків ПН, 40% – 3-х стовпчиків та 75%, якщо ПН була виявлена у більше ніж 3-х зразках простати [21]. Інші дослідники також відзначають прогностичне значення ПНВС для подальшого виявлення раку під час ребіопсії, проведених з інтервалом від 3 до 12 місяців [22]. Згідно до даних Bostwick та Brawer, прогностична цінність ПНВС відповідає 23% вірогідності аденокарциноми після ребіопсії, що співвідноситься з даними інших дослідників, опублікованими на United States and Canadian Academy of Pathology meeting у 2003р. – 25-28% [3].

Незважаючи на вищенаведені дані, до теперішнього часу концепцію про роль ПНВС як передракового процесу не можна вважати остаточно затвердженою [22]. Одним із головних аргументів, які суперечать теорії спадковості ПН та РПЗ, є аутопсійні дані, які свідчать про те, що часто ПН та РПЗ розвиваються у різних ділянках ПЗ [23]. В той же час, на думку інших вчених, РПЗ виникає через стадію ПН та послідовно заміщує осередки ПН у морфологічних препаратах, що пояснює окреме існування осередків раку та неоплазії в одному препараті [24].

На сьогоднішній день стандартним методом діагностики РПЗ та виявлення передракових проліферативних процесів є трепанбіопсія простати під ТРУЗД контролем. Впродовж тривалого часу «золотим стандартом» вважалася біопсія за 6-точковою (секстантною) схемою, розроблена Hodge та співавт., які довели достовірно вищу частоту виявлення РПЗ при здійсненні біопсії під УЗ контролем [25]. Проте, за даними Klein and Zirpe, при секстантному протоколі дослідження втрачається виявлення біля половини випадків раку при пальпаторно незмінній ПЗ та показниках ПСА до 4нг/мл [26]. На сьогодні розроблені схеми з забором від 10 до 32 шматочків залози. Вауер J.J. та співавт. дослідили різні схеми біопсії та прийшли до висновку, що 10-точкова схема є оптимальною, включаючи традиційну секстантну схему та латеральні уколи із захопленням основних та апікальних відділів залози [27]. Згідно до даних вчених, розширена біопсія з одержанням 14 та більше стовпчиків не має переваг у виявленні РПЗ, порівняно зі схемою із 10 зразками [28]. В той же час відсутня спільна думка вчених стосовно даного питання, яке залишається дискусійним.

Вірогідність виявлення осередків аденокарциноми поряд з осередками ПН збільшується

зі збільшенням кількості одержаних зразків тканини простати (стовпчиків), відповідно частка ізольованих ПН (без виявлення раку) зменшується [29]. Негаві і співавт. показали, що відсоток виявлення РПЗ на ребіопсії у пацієнтів з ПН залежить від кількості зразків тканини, взятої на первинній біопсії: 20,8% при 6-точковій біопсії та 13,3%, якщо брали 8 та більше стовпчиків [30]. На думку інших дослідників, за використання розширеної біопсійної схеми кількість стовпчиків з ПН не має прогностичного значення [31]. Lefkowitz і співавт. доповіли, що у 25% чоловіків з ПНВС після розширеної біопсії буде виявлено РПЗ через 3 роки, при чому ризик РПЗ не залежав від рівня ПСА [32]. На сьогоднішній день є дискусійним питання доцільності проведення повторної біопсії простати за фактом виявлення ПН після первинного морфологічного дослідження, необхідності індивідуально враховувати інші фактори, такі як моніторинг ПСА, швидкість приросту ПСА, зміни даних фізикального дослідження, тобто, чи повинна бути ребіопсія вибірковою чи обов'язковою. Метою ребіопсії є діагностика пропущених осередків аденокарциноми, а також виявлення раку внаслідок прогресування ПН. Чисельні дослідження представляють широкий діапазон даних про частоту виявлення РПЗ після ребіопсій. Так, ідентифікування аденокарциноми під час ребіопсії, виконаної у строки в межах до 1 року, згідно до даних останніх досліджень, варіює від 2,3% до 100% (в середньому 24,1%). Порівняно з цим, повторна біопсія після первинно негативної (без ПН та РПЗ) має ризик виявлення РПЗ від 2,3% до 32,1% (в середньому 19%). Більшість спеціалістів рекомендують ребіопсію у строк від 3 до 12 місяців після первинної, причому швидше у пацієнтів з підвищеним ПСА [33]. Michael K. рекомендує негайну ребіопсію лише в тому випадку, якщо ПНВС була виявлена після секстантної біопсії. Якщо ПНВС виявлено після розширеної біопсії, пропонується активне спостереження з пальцевим ректальним оглядом і визначенням ПСА та ребіопсія при підвищенні його рівня [34]. Тактика спостереження за пацієнтами, у яких після повторної біопсії не виявлено злоякісного процесу, залишається невизначеною. Деякі дослідники виявили дещо більшу вірогідність виявлення аденокарциноми (24%) на наступній (третій) біопсії, якщо після ребіопсії знову виявлено ПН [35]. На думку інших вчених, ребіопсія

показана у строк від 3 до 6 місяців впродовж 2-х років, а далі щороку впродовж життя [36].

Незважаючи на схожі гістологічні риси ПН до *carcinoma in situ* (CIS) та до передракових захворювань інших локалізацій (молочної залози, шкіри), на думку багатьох дослідників, термін CIS недоцільно використовувати у випадку ПН через її біологічні властивості та вірогідність прогресії. ПНВС може прогресувати у РПЗ впродовж 10 років або залишитися без змін. Через такі причини агресивне лікування ПН (оперативне, променеве) не рекомендується, на думку більшості вчених [35]. В той же час, частота прогресії ПНВС до РПЗ спонукала дослідників до вивчення питання хіміопрофілактики. Проведені дослідження відзначають зменшення частоти та вираженості ПН під впливом антиандрогенної терапії у порівнянні з пацієнтами, які не отримували лікування. Такий ефект супроводжується залозистою атрофією, зменшенням залозисто-стромального співвідношення, що свідчить про гормональну залежність ПНВС. Неoad'ювантна андрогенна депривація за допомогою лейпроліду та флутаміду впродовж 3 місяців призвела до зниження частоти виявлення ПНВС на 50% [36]. В той же час, застосування інгібіторів 5- α -редуктази не мало ефекту у пацієнтів з ПН [37]. В експериментальній моделі ПН встановлено, що фітоестроген ЕКСО справляє запобіжну дію на розвиток експериментальної ПН низького та високого ступенів на 87,5% і 62,5% відповідно, що є теоретичним підґрунтям для подальших клінічних випробувань та обґрунтування доцільності лікування ПН високого ступеня у хворих [19]. Дослідники встановили зменшення частоти та вираженості ПН після променевої терапії [38]. Незважаючи на вищенаведені дані, більшість вчених вважають, що виявлення ПН після біопсії не є достатньою підставою для активного лікування [39].

На сьогоднішній день вирішальне значення у встановленні діагнозу має стандартне гістологічне дослідження. Однак цього не завжди достатньо для встановлення стадії захворювання, визначення прогнозу та вибору подальшої тактики лікування. Важливим питанням є визначення вірогідності злоякісної трансформації ПН у кожного окремого пацієнта, що впливатиме на індивідуалізацію терапії. Очевидно, що морфологічний діагноз ПНВС не є достатньою підставою для активного лікування у більшості хворих.

Виокремлення підгруп високого ризику злоякісної трансформації пов'язане з різноманітністю біологічного портрету досліджуваних тканин. В свою чергу, біологічна поведінка передпухлинних процесів та пухлин, їх здатність до інвазії та метастазування залежать від балансу факторів росту та стримуючих факторів. Молекулярно-біологічні маркери відображають стан процесів проліферації, апоптозу, ангиогенезу, стромально-епітеліальні співвідношення, які визначаються рецепторним спектром досліджуваних тканин. Фактори росту та їх рецептори є необхідними для нормальної життєдіяльності клітини. Біологічні молекули інсуліноподібного фактору росту (IGF), ендотеліального фактору росту (VEGF), кератинного фактору росту (KGF), фактору росту фібробластів (FGF), трансформуючого фактору росту (TGF) та тромбоцитарного фактору росту (PDGF) – є головними регуляторами проліферації клітин простати, опосередковуючи власну дію через відповідні рецептори.

За останні 5 років відбулися суттєві зрушення у з'ясуванні гетерогенності злоякісних пухлин, клінічного значення рецепторного статусу новоутворень різних локалізацій. Були виділені основні групи біологічно значущих показників, які можуть бути використані у якості тканинних/клітинних прогностичних маркерів при раку різних локалізацій:

- 1) показники ендокринної гормональної чутливості – рецептори стероїдних гормонів;
- 2) показники активності регуляції проліферації – фактори росту та їх рецептори;
- 3) показники мітотичної та інвазивної активності – протеолітичні ферменти;
- 4) показники неоангіогенезу – ендотеліальний фактор росту та його рецептори, тимідинфосфорилаза;
- 5) регулятори апоптозу – p53, bcl2, Fas-рецептор.

Вищевказані показники активно досліджуються у пацієнтів з РПЗ впродовж останніх років, вивчається як прогностичне значення відповідних маркерів, так і можливість їх використання у якості мішеней таргетної терапії. В той же час звертає на себе увагу недостатня кількість даних щодо клінічного значення молекулярних маркерів у пацієнтів з передпухлинними захворюваннями ПЗ. Поляковський К.А. і співав., проаналізувавши зв'язок між гістологічними змінами у тканині простати та актив-

ністю теломерази, встановили, що при одночасному виявленні у біоптатах простати активної теломерази та ПНВ впродовж 0,5-4 років спостереження вірогідність РПЗ складає 53%, а у пацієнтів з ПНВ та відсутністю активної теломерази при подальшому спостереженні РПЗ не виявлено [40]. На думку Шестиперова П.А., імуногістохімічне дослідження експресії маркерів білків теплового шоку, альфа-метил-КоА-рацемази (АМАКР), Е-кадгерину (Е-cad), тканинного ПСА може використовуватися для диференційної діагностики спірних випадків ПНВС і РПЗ, а також прогнозування розвитку РПЗ у пацієнтів з ПНВС. Дослідження експресії маркерів АМАКР, Е-cad, матричної металопротеази-2 і тканинного інгібітору металопротеаз-1 дозволяє описати профіль агресивності пухлини, який корелює зі стадією захворювання, ризиком метастазування, об'ємом метастатичного ураження при РПЗ [41]. Під час дослідження ступеня ангиогенезу (щільності мікросудин) при різних захворюваннях ПЗ встановлено, що ПНВ супроводжується проліферацією мікрокапілярів стромы, незважаючи на відсутність ушкодження базальної мембрани. Щільність мікросудин є вищою при ПНВ, ніж у доброякісній тканині простати, становлячи проміжну позицію між нормальною простатою та аденокарциномою [42]. Існують дані про центральну роль TGF- β 1 у стромально-епітеліальній взаємодії на початкових стадіях злоякісної трансформації ПНВ [43]. Також встановлено, що експресія гена PTOV1 у пацієнтів з ПНВС має сильний корелятивний зв'язок з вірогідністю розвитку раку, в той час коли відсутність експресії PTOV1 зменшує вірогідність канцерогенезу [44]. Порушення регуляції апоптозу визначає розвиток та прогресію РПЗ. Ідентифікація експресії маркерів апоптозу (p53, bcl2) у хворих з передпухлинними процесами має як прогностичне значення, так і значення мішені для терапії [45].

На базі хірургічного центру ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС та клінічної лікарні «Феофанія» впроваджена трансректальна мультифокальна біопсія простати з подальшим дослідженням передпухлинних процесів ПЗ (Рис.1,2) на основі гістологічного та імуногістохімічного вивчення експресії маркерів p63 (маркер ідентифікації базальних клітин), АМАКР та Кі67 (маркер проліферації).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики передпухлинних захворювань передміхурової залози з використанням методів імуногістохімічного визначення тканинних маркерів.

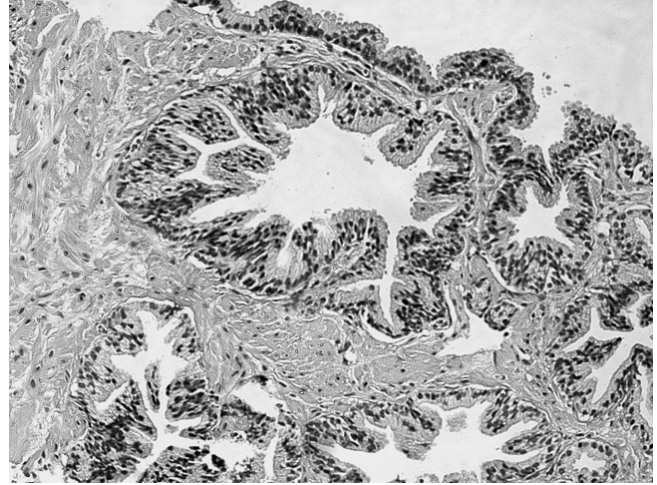


Рис.1. Простата – ПНВ помірно виражена. Забарвлення гематоксиліном-еозином. 36.x200

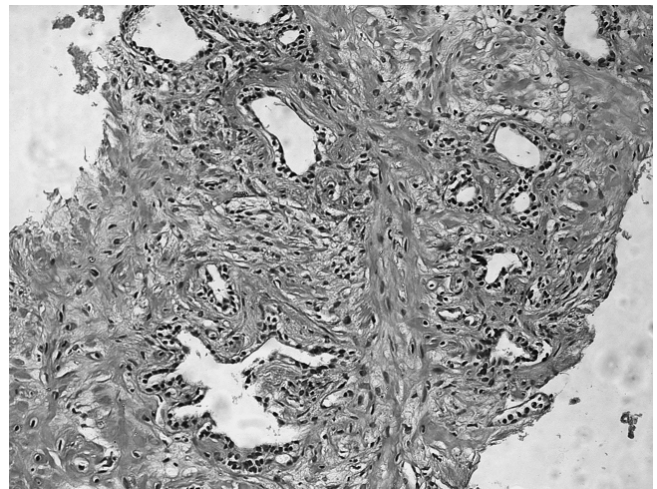


Рис.2. Простата – ASAP. Забарвлення гематоксиліном-еозином. 36.x200

Задачі дослідження:

- Вивчити залежність експресії простатспецифічних маркерів p63 та АМАКР від патоморфологічного процесу у ПЗ.
- Вивчити залежність експресії маркеру проліферації Кі67 від патоморфологічного процесу у ПЗ.
- Дослідити прогностичну роль маркерів p63, Кі67 та АМАКР у діагностиці передпухлинних захворювань простати.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Впродовж періоду з лютого до вересня обстежено 32 пацієнти з патологією ПЗ. З них у 13 (40,6%) хворих виявлено передпухлинні процеси (ПНВС та атипову дрібноклітинну проліферацію), у 10 (31,3%) хворих встановлена аденокарцинома ПЗ та у 9 (28,1%) випадках визначено гіперплазію ПЗ (Рис.1,2).

Експресію імуногістохімічних маркерів оцінювали за напівкількісною методикою (відсутня, слабка, помірна, інтенсивна). Під час вивчення експресії Кі67 встановлено, що у групі пацієнтів з гіперплазією простати експресія була відсутньою у 8 (88,9%) хворих і в 1 випадку відзначено слабку експресію. У групі пацієнтів з передпухлинними захворюваннями ПЗ у 7 хворих (53,8%) експресія Кі67 була відсутня, у 5 випадках (38,5%) – слабка, у 1 випадку помірна експресія. У групі пацієнтів РПЗ у 3 (30%) хворих експресія Кі67 була інтенсивною, у 4 (40%) випадках помірною, у 3 (30%) хворих слабкою (Рис.3).

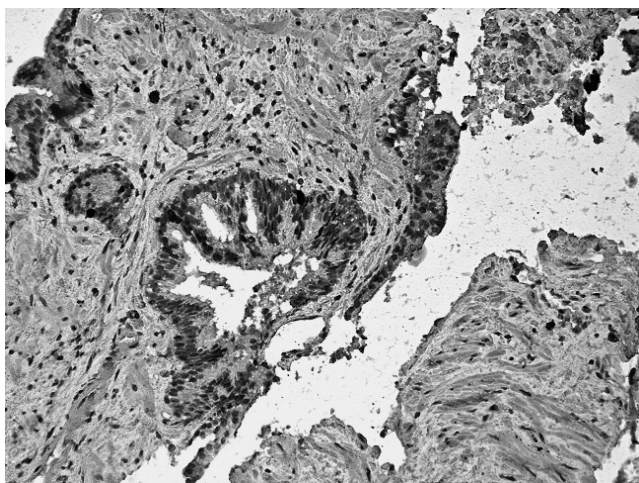


Рис. 3. ПН. Імуногістохімічний метод з використанням антитіл до Кі-67. Помірна експресія. 36.х200

Експресія АМАСР була відсутньою у пацієнтів з гіперплазією, слабкою у хворих з ПН та інтенсивною у випадках РПЗ (Рис.4).

Експресія р63 не спостерігалася у хворих з аденокарциномою, в той час коли у випадках передпухлинних процесів та гіперплазії була інтенсивною (Рис.5). Таким чином, експресія Кі67 була більш вираженою у випадках РПЗ і мала меншу інтенсивність у пацієнтів з передпухлинними процесами, що характеризує рівень активності проліферативних процесів.

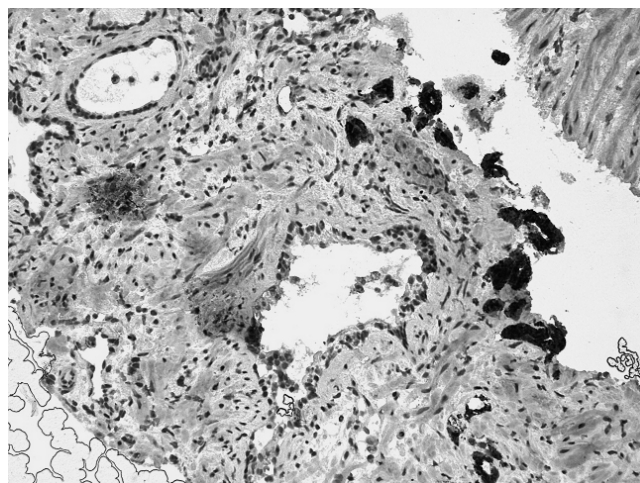


Рис.4. ПН. Імуногістохімічний метод з використанням антитіл до АМАСР. Слабка експресія. 36.х200

Імуногістохімічний маркер р63 характеризує вираженість шару базальних клітин, його експресія відсутня при аденокарциномі. Експресія АМАСР має більшу інтенсивність у випадках аденокарциноми і відсутня при гіперплазії, а при ПН та АДП є помірною.

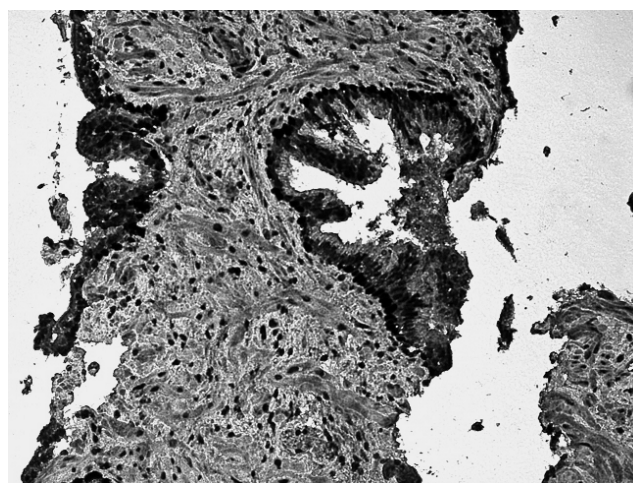


Рис.5. Простата – ПН. Імуногістохімічний метод з використанням антитіл до р63. Інтенсивна експресія. 36.х200

ВИСНОВКИ

1. Імуногістохімічний маркер р63 характеризує вираженість шару базальних клітин, його експресія відсутня при аденокарциномі.
2. Експресія АМАСР має більшу інтенсивність у випадках аденокарциноми і відсутня при гіперплазії, а при ПН є помірною.
3. Експресія маркеру проліферації Кі67 має прямий корелятивний зв'язок зі здатністю епітелію простати до малігнізації та інвазії.

4. Виявлення у пацієнтів з ПН підвищеної експресії Ki67 та АМАСР та зниженої експресії p63 свідчить про високу вірогідність злоякісної трансформації та приналежність даного пацієнта до групи високого ризику.

Таким чином, накопичені впродовж останніх років експериментальні дані про роль ПН як самостійної нозологічної одиниці дозволяють сподіватися на визначення чітких клінічних рекомендацій стосовно ведення пацієнтів з такою патологією. Основними питаннями, що

потребують стандартизації є встановлення показань до повторної біопсії та строків її проведення, а також визначення проблеми хіміопрофілактики. Оптимізація тактики ведення пацієнтів з ПН нерозривно пов'язана з індивідуалізацією діагностичного та терапевтичного підходів, що неможливо без встановлення вірогідності прогресування та малігнізації передракового процесу на основі молекулярно-біологічного портрету передпухлинних захворювань у кожного окремого пацієнта.

Список літератури

1. Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака предстательной железы / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов. – *Практ онкол.*, 2001. – №2(6). – С.3-7.
2. Федоренко З.П. Рак в Україні 2009-2010 / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко. – *Бюлетень національного канцер-реєстру України № 12.* – К.:2011.
3. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia / [Bostwick D., Liu L., Brawer M., Qian J.]. – *Rev Urol*, 2004. – 6(4):171-9.
4. Красилюк Л.І. Діагностика, лікувальна тактика при простатичній інтраепітеліальній неоплазії та її зв'язок з раком передміхурової залози / Л.І. Красилюк [Автор. канд. дис.]. – Київ, 2010. – 20с.
5. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate / JE. McNeal. – *Cancer*, 1969. – 23:24-34.
6. Горбунова Е.Н. Простатическая интраэпителиальная неоплазия: гистологические ассоциации / Е.Н. Горбунова, В.Н. Крупин. – *Онкоурология*, 2009. – №3. – С.25-29.
7. Пожарисский К.М. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии / К.М. Пожарисский, А.В. Воробьев. – *Практическая онкология*, 2001. – №2(6). – С.17-23.
8. McNeal JE. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate / JE. McNeal, DG. Bostwick. – *Hum Pathol*, 1986. – 17:64-71.
9. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer / [Abbas F., Hochberg D., Civantos F., Soloway M.]. – *Eur Urol.*, 2006. – 30:322-326.
10. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study / [Sanchez-Chapado M., Olmedilla G., Cabeza M. et al.]. – *Prostate*, 2003. – 54:238-247.
11. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone / [Alsikafi NF., Brendler CB., Gerber GS. Yang XJ.]. – *Urology*, 2001. – 57:296-300.
12. Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens / [Gaudin PB., Sesterhenn IA., Wojno KJ. et al.]. – *Urology*, 2007. – 49:558-563.
13. Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF / [Sakr WA., Sarkar FH., Sreepathi P. et al.]. – *Prostate*, 2003. – 22:147-154.
14. Humphrey PA. Prostate Pathology / PA. Humphrey. – ASCP PRESS, 2003.
15. Ковылина М.В. Современные возможности гистоморфологической оценки биоптатов предстательной железы: актуальность проблемы / М.В. Ковылина. – *Consilium medicum*, 2004. – №7.
16. Zynger D. High-grade PIN: the precursor lesion of prostate cancer / D. Zynger, X. Yang. – *Int J Clin Exp Pathol.*, 2009. – №2. – P.327-338.
17. Stattin P. Bcl-2 immunoreactivity in prostate tumorigenesis in relation to prostatic intraepithelial neoplasia, grade, hormonal status, metastatic growth and survival / P. Stattin. – *Urol Res*, 2006. – 24:257-264.
18. Parkinson MC. Preneoplastic lesions of the prostate / MC. Parkinson. – *Histopathology*, 2005. – Vol.27. – P.301-311.

19. Патогенетично обґрунтована модель простатичної інтраепітеліальної неоплазії передміхурової залози щурів / [Ф.І. Костєв, Л.І. Красилюк, Б.О. Насибуллін, О.Г. Старостін]. – Вісник морфології, 2006. – №12 (1). – С.27-30.
20. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies / [Davidson D., Bostwick DG., Qian J., et al.]. – *J Urol*, 2005. – Vol.154. – P.1295-1299.
21. Predicting cancer following a diagnosis of highgrade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one followup biopsy / [Kronz JD., Allan CH., Shaikh AA., Epstein JI.]. – *Am J Surg Pathol.*, 2001. – N25. – P.1079-1085.
22. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care / JI. Epstein, M. Herawi. – *J Urol*, 2006. – Vol.175. – P.820-834.
23. Stone E. Prostatic intraepithelial neoplasia: will it help doctors pinpoint early prostate cancer? / E. Stone. – *J Natl Cancer Inst.*, 2006. – Vol.88. – P.1023-1024.
24. Green JSA. An investigation into the spatial relationship between prostate intraepithelial neoplasia and Cancer / JSA. Green, RJ. Knight. – *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2001. – Vol.4. – P.97-100.
25. Chan TY. Follow up of a typical prostate needle biopsies suspicious for cancer / TY. Chan, JL. Epstein. – *Urology*, 1999. – Vol.53. – P.351-355.
26. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate / [Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., et al.]. – *J Urol.*, 1989. – Vol.142. – P.71-75.
27. Cancer of the prostate. In: DeVita V.T. Jr, Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. / [Carroll P., Lee K., Fuks ZY., et al.]. – Philadelphia, Penn: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2001. – Chapter 34.
28. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer / [Bauer J., Zeng J., Weir J., et al.]. – *Urology*, 1999. – Vol.53. – P.961-967.
29. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer / [Schoenfeld L., Jones JS., Zippe CD. et al.]. – *BJU Int.*, 2007. – Vol.99. – P.770-774.
30. The presence of concurrent atypia in patients with prostatic intraepithelial neoplasia found on extended core biopsy predicts for cancer on repeat biopsy / [Slaton J., Nakib N., Wasserman N., Schwartz S.J.]. – *J Urol.*, 2004. – Vol.171 (suppl 4):171. – Abstract 642.
31. Presti JC Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? / JC Jr. Presti. – *Urol Oncol*, 2003. – Vol.21. – P.135-40.
32. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? / [Naya Y., Ayala AG., Tamboli P., Babaian RJ.]. – *Urology*, 2004. – Vol.63. – P.503-508.
33. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels / [Lefkowitz GK., Taneja SS., Brown J. et al.]. – *J Urol.*, 2002. – Vol.168. – P.1415-1418.
34. Michael K. Brawer Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview / K. Michael. – *Reviews in urology*, 2005. – Vol.7. – N 3. – P.11-18.
35. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies / [Davidson D., Bostwick DG., Qian J. et al.]. – *J Urol.*, 1995. – Vol.154. – P.1295-1299.
36. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients / [Sakr WA., Haas GP., Cassin BF.]. – *J Urol.*, 2003. – Vol.150. – P.379-385.
37. Steiner MS. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk / MS. Steiner, S. Raghov. – *World J Urol.*, 2003. – Vol.21. – P.31-36.
38. Does longterm finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study / [Yang XJ., Lecksell K., Short K., et al.]. – *Urology.*, 1999. – Vol.53. – P.696-700.
39. Bostwick DG. Treatment changes in prostatic hyperplasia and cancer, including androgen deprivation therapy and radiotherapy / DG. Bostwick, D. Ramnani, L. Cheng – *Urol Clin North Am.*, 1999. – Vol.26. – P.465-479.
40. p53 alteration in regional lymph node metastases from prostate carcinoma: a marker for progression? / [Cheng L., Leibovich BC., Bergstralh EJ. et al.]. – *Cancer*, 2009. – Vol.85. – P.2455-2459.
41. Поляковський К.А., Теломераза как опухолевый маркер при простатической интраэпителиальной неоплазии / К.А. Поляковський, Е.Г. Зезеров. – *Молекулярная медицина*, 2009. – №6.

42. Шестунеров П.А. Оптимизация диагностики и прогнозирования рака предстательной железы с использованием молекулярных маркеров / П.А. Шестунеров. – Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2009.

43. David G Bostwick. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia / David G Bostwick, Junqi Qian. – *Modern pathology*, 2004. – №17. – P.360-379.

44. Maria Rosaria Cardillo. Transforming Growth Factor b1 and Androgen Receptors in Prostate Neoplasia / Maria Rosaria Cardillo. – *Analyt Quant Cytol Histol.*, 2000. – №22. – P.403-410.

45. Rosanna Paciucci. Biomarker predicts prostate risk factor / Rosanna Paciucci. – *Health News*, 2008.

46. Apoptosis incidence and protein expression of p53, TGF-beta receptor II, p27Kip1, and Smad4 in benign, premalignant, and malignant human prostate / [Zeng L., Rowland RG., Lele SM., Kyprianou N.]. – *Human Pathology*, 2004. – Vol.35, №3. – P.290-297.

Реферат

ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.П. Мельничук, А.А. Люлько, Е.Г. Курик,
А.З. Журавчак, О.В. Каленская

В статье представлен обзор данных литературы, а также собственные данные, затрагивающие вопросы распространенности, диагностики и лечения таких предопухолевых заболеваний простаты как простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) и атипичная мелкоацинарная пролиферация (АМП). Проведен анализ клинического значения ПИН и АМП как этапов канцерогенеза в аспекте вероятности малигнизации. Особое внимание уделено оптимизации диагностики с использованием метода иммуногистохимии, что позволяет стратифицировать группу пациентов с предопухолевыми процессами простаты, выделить подгруппу повышенного риска развития злокачественного процесса с возможностью более активной тактики наблюдения и лечения. На примере собственных данных показана корреляционная связь между уровнями экспрессии АМАСР, p67 и Ki67 с одной стороны и такими патоморфологическими изменениями предстательной железы как доброкачественная гиперплазия, простатическая интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома. Сделан вывод о том, что оптимизация тактики ведения пациентов с предопухолевыми заболеваниями простаты тесно связана с индивидуализацией диагностического и терапевтического подходов.

Ключевые слова: предстательная железа, простатическая интраэпителиальная неоплазия, иммуногистохимические маркеры, рак, индивидуализация.

Summary

PRETUMOUROUS PROSTATE DISEASES: DIAGNOSTIC AND TREATMENT INDIVIDUALIZATION

M.P. Melnichuk, O.O. Lulko, O.G. Kurik,
A.Z. Zhuravchak, O.V. Kalenska

The article includes literature review and own data about incidence, diagnostics and treatment of such pretumourous prostate diseases as prostate intraepithelial neoplasia (PIN) and atypical small acinar proliferation (ASAP). Analysis of PIN and ASAP clinical importance in malignization aspect is made. Much attention is payed on immunohistochemistry method for diagnostic optimization in order to stratificate patients with high malignization risk needing intensive observation and treatment options. The correlation between expression level of p63, Ki67 and AMACR from one side and benign hyperplasia, PIN and adenocarcinoma from the other side is presented in own research. The conclusion is made that improvement of managing patients with pretumourous prostate diseases is correlated with diagnostic and treatment individualization.

Key words: prostate, intraepithelial neoplasia, immunohistochemistry, markers, cancer, individualization.