

ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФІЧНОГО АНТИГЕНУ У ДІАГНОСТИЦІ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРОСТАТИ

М.П. Мельничук ¹, О.О. Люлько ², А.З. Журавчак ¹

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

² Запорізька обласна клінічна лікарня

Вступ. Широке впровадження ПСА як діагностичного маркера дозволило значно збільшити частку пацієнтів із ранніми стадіями РПЗ. Окрім того, рання морфологічна діагностика змін у передміхуровій залозі сприяла виділенню простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН), під якою розуміють проліферацію секреторного епітелію простати з клітинною атипією та зміненою гістоархітектонікою [1, 2, 3], як показано на рис. 1.

Поширеність ПІН у популяції згідно з даними біопсії коливається від 0,7% до 25%, а за результатами гістологічного дослідження після ТУРП – від 2,8% до 33% [3, 4, 7]. У багатьох дослідженнях була виявлена висока ймовірність діагностики аденокарциноми (45–100%) після повторної біопсії у пацієнтів з ПІН [3, 5, 6].

Незважаючи на високу поширеність, ПІН як категорія відсутня у Міжнародній гістологічній класифікації пухлин передміхурової залози та Міжнародній класифікації хвороб.

ПСА виробляють як нормальні, так і злоякісні епітеліальні клітини простати. Загальновідомо, що аденокарцинома простати може спри-

чинювати збільшення рівня ПСА, у сироватці крові, що пояснюється інвазією в базальну мембрану і пошкодженням гематопростатичного бар'єру. У випадку ПІН базальна мембрана залишається інтактною. Тому часто концентрація ПСА у крові не підвищується. Попередні дослідження, у яких вивчався кореляційний зв'язок між ПІН та рівнем ПСА дозволяють зробити контрверсійні висновки. У багатьох дослідженнях діагноз ПІН був встановлений шляхом біопсії простати, коли значна частка РПЗ є недіагностованою, або після РПЕ, коли важко віддиференціювати ефект ПІН та аденокарциноми на рівень ПСА. NYUNG L. KIM та співавт. досліджували аутопсійні препарати простати, видалені під час радикальної цистектомії, та показники ПСА. Автори роблять висновок про те, що ПІН не призводить до клінічно значущого підвищення загального ПСА. Окрім того, рівень ПСА не корелює з розмірами осередків ПІН у передміхуровій залозі [5].

Грунтуючись на даних біопсії, Vrauwet та Lange встановили, що наявність ПІН збільшує показник ПСА [8]. Щоправда, при цьому неможливо виключити випадки недіагностованого РПЗ, які могли вплинути на статистичну обробку матеріалу. Автори встановили, що у пацієнтів з ПІН значення ПСА перебувають у «сірій зоні», коли зробити однозначний висновок про природу патологічного процесу неможливо. Ronnett та співавт. вивчали 65 препаратів простати після РПЕ та встановили, що об'єм ПІН не корелює з передопераційним рівнем ПСА [9].

F. Lee та співавт. проводили порівняльні дослідження ПСА на результатах 248 трансектальних голкових біопсій. Автори виявили, що логарифм концентрації ПСА у хворих із ПІН дорівнював 1,85 значенню, яке не відповідає ні доброякісному (1,09), ні злоякісному (2,79) процесу [10].

E. Alexander та співавт. після вивчення показників ПСА у 197 пацієнтів з ПІН прийш-

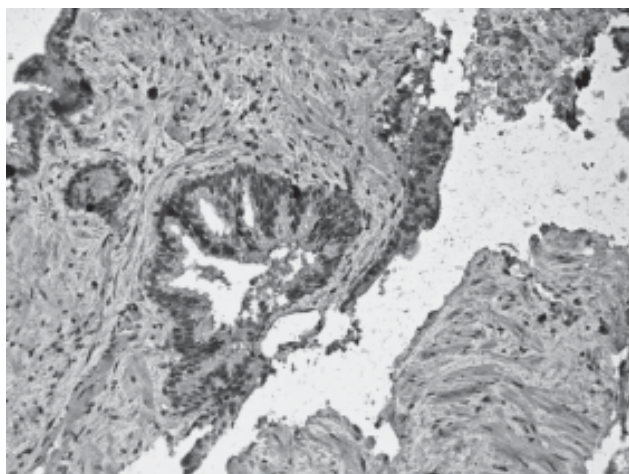


Рис. 1. ПІН. Імуногістохімічний метод з використанням антитіл до Ki-67. Помірна експресія. 36. x 200

ли до висновку, що ПІН не змінює показник ПСА [11].

Згідно з даними D. Davidson et. al. середнє значення загального ПСА у сироватці крові пацієнтів з ПІН становило 14,93 нг/мл, а діапазон коливань від 5,6 до 39,7 нг/мл [12].

Окрім загального ПСА, значний інтерес викликають значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з ПІН.

Tagle M. та співавт. встановили, що показник співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів із ПІН високого ступеня (ПІН II–III) становив 16,9% та достовірно був нижчим від такого показника у хворих з ДГПЗ та ПІН низького ступеня (ПІН I) – 29,1% та 27,9% відповідно [13].

Згідно з даними Obralic N. для ПІН III характерні проміжні показники ПСА порівняно з ДГПЗ та РПЗ (у дослідженні брали участь пацієнти із загальним ПСА 2–10 нг/мл). Такі показники, як ПСА загальний, ПСА вільний та щільність ПСА не мали статистично вірогідних відмінностей у хворих із ПІН III, ДГПЗ та РПЗ. У той же час пацієнти з ПІН III мали більш високий показник співвідношення вільного ПСА до загального порівняно з РПЗ (16,8% та 13,3% відповідно), який був нижчим у порівнянні з ДГПЗ (18,5%). Автори роблять висновок про можливість використання співвідношення вільного та загального ПСА у вирішенні питання повторної біопсії у хворих із ПІН III [14].

Raviv G. та співавт. визначили, що вірогідність виявлення аденокарциноми у пацієнтів з ПІН високого ступеня є високою незалежно від первинного рівня ПСА. Також високою є ймовірність РПЗ у хворих із ПІН низького ступеня та ПСА більше 10 нг/мл. Показник щільності ПСА не має клінічного значення стосовно ймовірності злоякісної трансформації передпухлинних захворювань передміхурової залози [15].

Isikau та співавт. досліджували роль такого показника, як щільність ПСА у діагностиці передпухлинних захворювань простати. До дослідження було включено 149 пацієнтів, у яких діагноз ПІН було встановлено шляхом біопсії простати, ТУРП, РПЕ. Автори встановили, що щільність

ПСА не може використовуватися для диференціальної діагностики ПІН та ДГПЗ, оскільки цей показник не мав статистично достовірних відмінностей у пацієнтів з ПІН та ДГПЗ [16].

Мета дослідження: встановити вплив простатичної інтраепітеліальної неоплазії на рівень простатспецифічного антигену та оцінити практичну значимість простатспецифічного антигену у диференціальній діагностиці гіперпластичних, диспластичних та неопластичних змін у передміхуровій залозі.

Матеріали та методи дослідження. За період з квітня 2011 р. до серпня 2015 р. на базах Запорізької обласної клінічної лікарні та центру малоінвазивної хірургії ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС було обстежено 305 пацієнтів із підозрою на аденокарциному простати за даними ПРД, ТРУЗД, ПСА та їх поєднання. Вказані зміни були показами до біопсії передміхурової залози. Усім пацієнтам проводилося визначення рівня сироваткового ПСА (загального ПСА, коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального), пальцеве ректальне дослідження, трансректальне ультразвукове дослідження простати та визначення показника щільності ПСА (ПСАщ). Після встановлення заключного діагнозу виділялися групи хворих з РПЗ, ДГПЗ та ПІН. Пацієнтам з аденокарциномою після стадіювання було запропоноване відповідне спеціальне лікування, а пацієнтам з ізольованою ПІН – динамічне спостереження з виконанням повторних біопсій.

У залежності від результатів патогістологічного дослідження пацієнти були розподілені на групи з ПІН, ДГПЗ та РПЗ. Діагноз аденокарциноми простати встановлено у 124 (40,6%) пацієнтів. У 34 (11,1%) виявлена ПІН високого ступеня. Окрім того, у 147 (48,2%) хворих встановлено діагноз доброякісної гіперплазії передміхурової залози без ознак неоплазії та малігнізації (рис. 2).

Для оцінки прогностичної ролі ПСА пацієнтів було розподілено на підгрупи на основі значення загального ПСА: до 4 нг/мл, 4–7 нг/мл, 7–10 нг/мл та більше 10 нг/мл (табл. 1).

Таким чином встановлено, що серед пацієнтів з ДГПЗ середнє значення ПСА за-

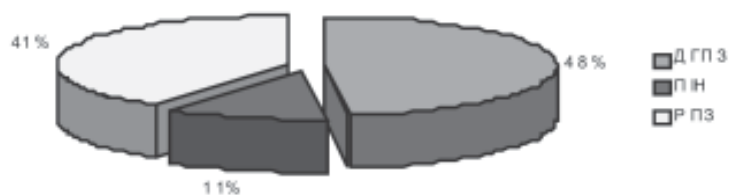


Рис. 2. Розподіл пацієнтів відповідно до результатів біопсії передміхурової залози

Показник загального ПСА у пацієнтів із ПІН, ДГПЗ та РПЗ

Показник	ДГПЗ	ПІН	РПЗ
<4 нг/мл	36 (24,5%)	6 (17,6%)	16 (12,9%)
4–7 нг/мл	66 (45,1%)	11 (32,4%)	19 (15,3%)
7–10 нг/мл	33 (22,1%)	12 (35,2%)	31 (25%)
>10 нг/мл	12 (8,3%)	5 (14,7%)	58 (46,8%)

гального становило 6,5 нг/мл. У хворих цієї групи найчастіше, а саме у 45% випадків рівень ПСА перебував у діапазоні 4–7 нг/мл, у 24,5% хворих з ДГПЗ рівень ПСА не перевищував 4 нг/мл, у 22,1% пацієнтів із ДГПЗ – 7–10 нг/мл. Найрідше діагноз ДГПЗ встановлювався у випадках підвищення ПСА більше 10 нг/мл ($p < 0,05$).

У пацієнтів із ПІН середнє значення загального ПСА становило 9,23%. Виявлено, що у переважній більшості випадків діапазон значень ПСА становив 4–7 нг/мл (32,4%) та 7–10 нг/мл (35,2%). Окрім того, у 17,6% пацієнтів із ПІН ПСА становив <4 нг/мл, і у 4,7% випадків >10 нг/мл (рис. 3).

Таким чином встановлено, що серед пацієнтів із РПЗ середнє значення ПСА загального становило 12,3 нг/мл. У хворих з аденокар-

циномою простати найчастіше, а саме у 46,8% пацієнтів, рівень ПСА перевищував 10 нг/мл. Однак у значній кількості пацієнтів (40,3%), у яких за допомогою біопсії виявлено РПЗ, значення ПСА перебували у «сірій зоні» від 4 до 10 нг/мл. Також у 12,9% пацієнтів з аденокарциномою простати рівень ПСА не перевищував 4 нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 4).

Після статистичної обробки одержаних даних стосовно пацієнтів з ПІН виявлено, що ПІН достовірно частіше зустрічається при значеннях загального ПСА від 4 до 10 нг/мл порівняно зі значеннями ПСА менше 4 нг/мл та більше 10 нг/мл. У діапазоні від 4 до 10 нг/мл (підгрупи 4–7 нг/мл та 7–10 нг/мл) частота ПІН становила 67,6%.

Отже, можна констатувати, що рівень загального ПСА у пацієнтів з передпухлинни-

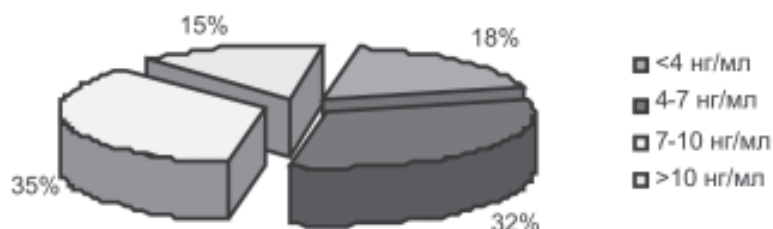


Рис. 3. Діапазон значень загального ПСА у пацієнтів із ПІН

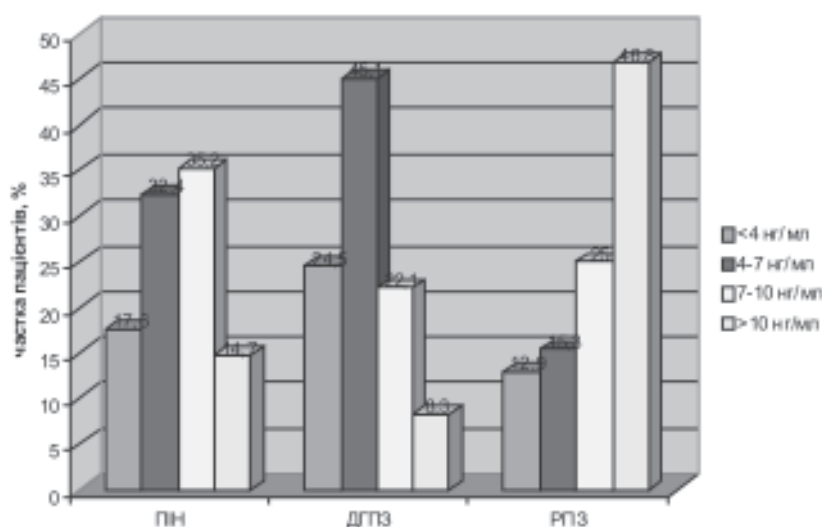


Рис. 4. Розподіл хворих з ПІН, ДГПЗ та РПЗ стосовно значень загального ПСА

ми захворюваннями простати є підвищеним і найчастіше становить 4–10 нг/мл. Проте прогностичне та клінічне значення рівня загального ПСА як способу діагностики ПІН є сумнівним, враховуючи відсутність статистично достовірної різниці між відповідними показниками ПІН та ДГПЗ.

Нами проаналізовано розподіл пацієнтів із захворюваннями передміхурової залози відповідно до рівня коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального (табл. 2). Для оцінки було обрано наступні інтервали значень коефіцієнта: < 15%, 15–20% та > 20%.

У хворих з ПІН середнє значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального становило 29,4%. У 17,6% пацієнтів із ПІН коефіцієнт не перевищував 15%. Частка хворих з ПІН стосовно значень коефіцієнта у діапазоні від 15% до 20% дорівнювала 32,4%. І у найбільшій кількості пацієнтів (50% хворих із ПІН, $p < 0,05$) коефіцієнт становив >20% (рис. 5).

У хворих із ДГПЗ середнє значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального становило 32,1%. У хворих з ДГПЗ значно рідше (у 15,5% випадків) відзначався коефіцієнт <15% та коефіцієнт 15–20% (у 15,2% пацієнтів). Коефіцієнт > 20% встановлено у 69,3% хворих з ДГПЗ. Таким чином, у більшості пацієнтів з ДГПЗ співвідношення вільного ПСА до загального перевищувало 20%.

У хворих із РПЗ середнє значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального становило 16,8%. У пацієнтів з РПЗ частіше визначався коефіцієнт менше 15% та 15–20%. В той же час більше 20% співвідношення становило лише у 22,6% хворих з аденокарциномою.

Таким чином встановлено, що середнє значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у хворих із злоякісним захворюванням більше, ніж у хворих із ДГПЗ та ПІН ($p < 0,05$). У той же час порівняння даного показника між групами ПІН та ДГПЗ не виявило статистично вірогідної різниці ($p > 0,05$). Порівняльні дані стосовно значення коефіцієнта у хворих із різними захворюваннями передміхурової залози представлені на рис. 6.

Під час аналізу показника щільності ПСА встановлено, що у пацієнтів із передпухлинними захворюваннями простати він був підвищеним. У хворих із ПІН середнє значення ПСА становило 0,35 нг/мл/см³. У пацієнтів із ДГПЗ ПСА становило 0,17 нг/мл і у хворих із РПЗ – 0,43 нг/мл (рис. 7). Різниця між групами була достовірною ($p < 0,05$).

Таким чином встановлено, що у пацієнтів із ПІН показник ПСА є вірогідно більшим від нормальних значень та від значень у пацієнтів із ДГПЗ. У той же час ПСА у хворих з аденокарциномою простати вірогідно більший, ніж у пацієнтів із ПІН та ДГПЗ.

Висновки

1. Рівень загального ПСА у пацієнтів із ПІН становив 9,23 нг/мл та достовірно не відрізнявся від показників при ДГПЗ і не може бути використаний для диференційної діагностики гіперпластичних, диспластичних та неопластичних захворювань передміхурової залози.

2. Середнє значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів із ПІН становило 29,4% і було достовірно меншим за показник при РПЗ, проте статистично не відрізнялося від групи ДГПЗ.

Таблиця 2

Коефіцієнт співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів із ПІН, ДГПЗ та РПЗ

Коефіцієнт	ДГПЗ	ПІН	РПЗ
<15%	23 (15,5%)	6 (17,6%)	51 (41,1%)
15–20%	22 (15,2%)	11 (32,4%)	45 (36,3%)
>20%	102 (69,3%)	17 (50%)	28 (22,6%)



Рис. 5. Коефіцієнт співвідношення вільного ПСА до загального у хворих із ПІН

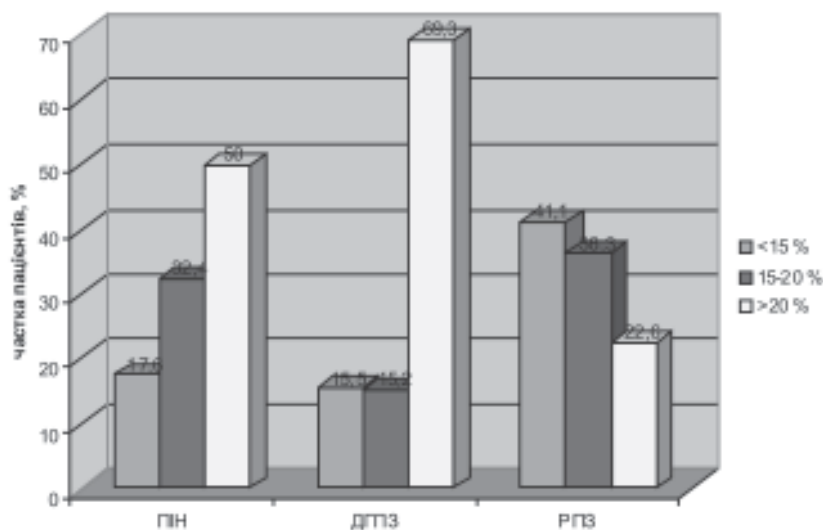


Рис. 6. Розподіл хворих із ПІН, ДГПЗ та РПЗ стосовно значень коефіцієнта ПСАв/ПСАз

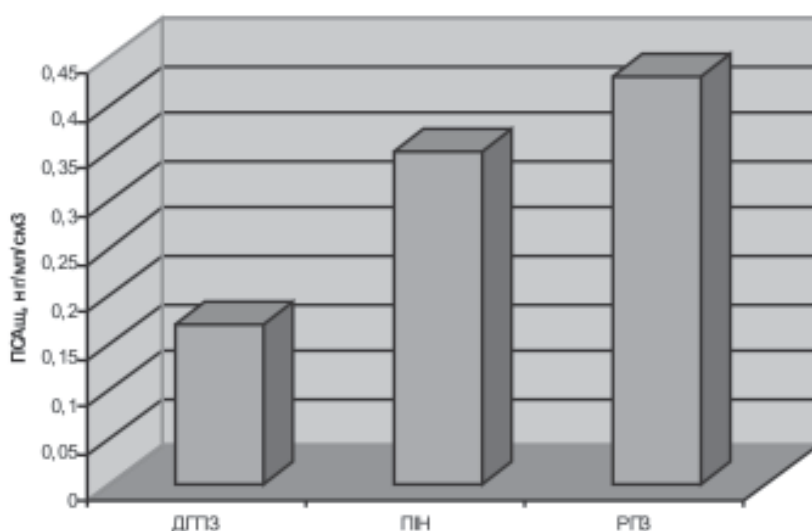


Рис. 7. Значення щільності ПСА у пацієнтів із патологією простати

3. Показник щільності ПСА у пацієнтів із ПІН становив $0,35 \text{ ng/ml/cm}^3$ та був достовірно вищим від показника при ДГПЗ та меншим від ПСАщ при РПЗ.

4. Показники ПСА у пацієнтів із ПІН характеризуються підвищеним рівнем загального ПСА ($9,23 \text{ ng/ml}$) та показника щільності ПСА ($0,35 \text{ ng/ml/cm}^3$) порівняно з нормальними даними. При цьому статистично вірогідні відмінності спостерігаються лише стосовно кое-

фіцієнта ПСАв/ПСАз порівняно з РПЗ та стосовно ПСАщ, який у хворих з ПІН займає проміжну позицію між ДГПЗ та РПЗ.

5. Клінічне значення ПСА у діагностиці ПІН є обмеженим. ПСАщ може бути використаний як додатковий прогностичний фактор у диференційній діагностиці гіпер- дис- та неопластичних змін у передміхуровій залозі та у виробленні стратегії подальшого ведення пацієнтів.

Список літератури

1. Е.Н. Горбунова, В.Н. Крупин. Простатическая интраэпителиальная неоплазия: гистологические ассоциации // Онкоурология. – 2009. – № 3. – С. 25–29.
2. 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.

3. Пожарисский К.М., Воробьев А.В. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазмы // Практическая онкология. – 2001. – № 2(6). – С. 17–23.
4. Костев Ф.І., Красилюк Л.І., Насибуллін Б.О., Старостін О.Г. Патогенетично обґрунтована модель простатичної інтраепітеліальної неоплазії передміхурової залози щурів // Вісник морфології. – 2006. – № 12(1). – С. 27–30.
5. Hyung L. Kim, Ximing J. Yang Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and its relationship to serum prostate specific antigen // International Braz J Urol. – 2012. – V. 28. – P. 413–417.
6. К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов. Эпидемиология и биология рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2001. – № 2(6). – С. 3–7.
7. Мазо Е.Б., Мешков В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия: Пособие для врачей. – М.: Гэотар-Мед, 2001.
8. Brawer M., Lange P. Prostate-specific antigen and premalignant change: implications for early detection // CA Cancer J Clin. – 1989. – N 39. – P. 361–375.
9. Ronnett B., Carmichael M., Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? // J Urol. – 2003. – V. 150. – P. 386–389.
10. Michael K. Brawer Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview // Reviews in urology. – 2013. – V. 7, N 3. – P. 11–18.
11. Alexander E., Qian J., Wollan P. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration // Urology. – 2006. – N 47(5). – P. 693–698.
12. Davidson D. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies // J. Urol. – 2005. – V. 154. – P. 1295–1299.
13. Tarle M., Krajlic I. Free and total serum PSA values in patients with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer and BPH. Is F/T PSA a potential probe for dormant and manifest cancer? // Anticancer Res. – 1997. – N 17. – P. 1531–1534.
14. Obralic N., Kulovac B. High grade intraepithelial neoplasia of prostate is associated with values of prostate specific antigen related parameters intermediate between prostate cancer and normal levels // Bosn J Basic Med Sci. – 2011. – N 11(4). – P. 223–227.
15. Raviv G., Zlotta A.R., Janssen Th. Do prostate specific antigen and prostate specific antigen density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma? // Cancer. – 2008. – V. 15, N 77(10). – P. 2103–2108.
16. Isakay L., Yaman O. Prostate-specific antigen density: The role in benign prostate hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasm, organ-confined prostate carcinoma and advanced prostate carcinoma // International urology and nephrology. – 2011. – V. 27. – P. 757–761.

Реферат

ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРОСТАТЫ

М.П. Мельничук, А.А. Люлько,
А.З. Журавчак

Статья посвящена проблеме диагностики предопухолевых заболеваний предстательной железы, а именно простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Изучена возможность применения общего ПСА, коэффициента соотношения общего и свободного ПСА, а также плотности ПСА в дифференциальной диагностике рака предстательной железы, доброкачественной гиперплазии простаты и ПИН. Авторы делают

Summary

PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN SIGNIFICANCE IN DIAGNOSTICS OF PRETUMOUR PROSTATE DISEASES

M.P Melnichuk, O.O. Lulko,
A.Z. Zhuravchak

The article is dedicated to the problem of pretumour prostate diseases (prostate intraepithelial neoplasia) diagnostics. The application opportunity of total PSA, free PSA and PSA density in differential diagnostics of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and PIN was investigated. It was determined, that PSA density can be used as prognostic factor and in differential diagnostics of hyperplastic, dysplastic and neoplastic prostate diseases.

вывод о том, что клиническое значение ПСА в выявлении ПИН ограничено. Показатель плотности ПСА может использоваться в качестве дополнительного прогностического фактора и в дифференциальной диагностике гиперпластических, диспластических и неопластических изменений в предстательной железе.

Ключевые слова: простатспецифический антиген, простатическая интраэпителиальная неоплазия, дифференциальная диагностика, плотность ПСА.

Адреса для листування

М.П. Мельничук

E-mail: maksimmelnichuk@yandex.ru

Key words: prostate specific antigen, prostate intraepithelial neoplasia, differential diagnostics, PSA-density.