

УДК 616.65-006.6-0.85

Саричев Я.В., Устенко Р.Л.

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Авторами проаналізовані дані літератури щодо ефективності діагностики раку передміхурової залози (РПЗ). Метою дослідження став пошук шляхів підвищення ефективності диференційної діагностики неопластичних станів передміхурової залози. Матеріали та методи. Масив дослідження склали 126 чоловіків з підвищенням рівня ПСА вище порогового (4 нг/мл). Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи та пункційна біопсія передміхурової залози. Щільність ПСА дорівнювала відношенню рівня загального ПСА до об'єму передміхурової залози, визначеного ультрасонографічно. Результати. До I групи увійшли 73 (57,9%) пацієнти із щільністю ПСА <0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, II групу склали 53 (42,1%) хворих із показниками 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. За результатами патогістологічного дослідження у 8 (11,0%) хворих I групи діагностовано РПЗ, у 9 (12,3%) – запальні процеси, у 56 (76,7%) – доброякісна гіперплазія. У 50 (94,3%) пацієнтів II групи підтверджено діагноз РПЗ. Пухлини виявились високодиференційованими у 43,1%, помірно диференційованими у 31,0%, низькодиференційованими – у 25,9% хворих. Виявлено низьку щільність ПСА при наявності низькодиференційованих пухлин внаслідок неспроможності продукції низькодиференційованою тканиною специфічних глікопротеїнів. Висновки. Визначення щільності ПСА значно підвищує ефективність скринінгу і диференційної діагностики, рекомендоване до широкого застосування на догоспітальному етапі обстеження, дозволяє уникнути невиправданих біопсій. певні труднощі для діагностики складають низькодиференційовані пухлини внаслідок слабкої здатності до продукції ПСА.*

Ключові слова: рак передміхурової залози, простатспецифічний антиген, біопсія.

#### Вступ

Збільшення тривалості життя чоловіків в розвинених країнах світу призводить до переміщення акцентів з ризику смерті від серцево-судинних захворювань до онкологічної патології. При цьому рак передміхурової залози (РПЗ) залишається одним із найбільш поширених злоякісних захворювань чоловіків. У структурі чоловічої онкологічної захворюваності у США він займає перше місце, у Великобританії – є другою після раку легень причиною канцерспецифічної летальності серед чоловіків [1]. Нерідко внаслідок малосимптомного перебігу перше звернення пацієнта до лікаря відбувається при місцево-розповсюдженому процесі. На жаль, локалізовані форми виявляються менш ніж у третини пацієнтів.

Отже, надзвичайно актуальними залишаються питання ранньої диференційної діагностики РПЗ. Яким же є справжнє обличчя цієї небезпечної патології? Детальний аналіз джерел інформації свідчить про те, що існує декілька клінічних варіантів розвитку хвороби. Так, було виявлено, що у багатьох чоловіків не спостерігається прогресії захворювання, в той же час у інших при наявності невеликої за розмірами пухлини діагностуються регіонарні та віддалені метастази. Ще до широкого впровадження тесту на рівень простатспецифічного антигену (ПСА) клініцисти розрізняли як мінімум 2 форми РПЗ: клінічно значиме захворювання (з великою ймовірністю ускладнень та смерті) та індолентне або «латентне» захворювання (з низьким ризиком трансформації у клінічно значне за період очікуваної тривалості життя). Яким же чином дослідники розподіляли хворих на ці 2 групи? За незалежними даними Johansson та Albertsen виявлено, що прогресія РПЗ відбувається у період від 1 до 20 та більше років. Однак, лише невеликий відсоток чоловіків з високодиференційованими формами (≤6 за шкалою Gleason) помирав від РПЗ. Разом з тим,

чоловіки з помірнодиференційованими та низькодиференційованими формами (≥7 за шкалою Gleason) мали достовірно вищу ймовірність прогресування захворювання та летальність внаслідок РПЗ [2, 3].

Протягом останніх років найбільш цінним пухлинним маркером, визначення якого в сироватці крові є необхідним для діагностики та спостереження за перебігом раку передміхурової залози, виявився простатспецифічний антиген (ПСА). ПСА вперше був ідентифікований Naga у сім'яній рідині в 1979 р., а Wang у тому ж році виявив його походження із тканини передміхурової залози, при цьому впровадження цього тесту у діагностику неопластичних станів передміхурової залози відбулось лише наприкінці ХХ століття. ПСА є глікопротеїном з молекулярною масою 33 – 34 кДа, що продукується секреторним епітелієм простати та має протеазну активність для забезпечення розрідження еякуляту.

Концентрація ПСА в еякуляті дорівнює 1 мільйон мкг/мл, тоді як у сироватці крові при відсутності захворювань передміхурової залози його рівень не перевищує 3-4 нг/мл. Стани, при яких порушується цілісність базальної мембрани протоків простати, призводять до підвищення рівня ПСА у сироватці крові. До них відносять рак передміхурової залози, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, інфекційні запальні процеси у передміхуровій залозі, механічні впливи на тканину простати (пальцьове ректальне дослідження, ректороманоскопія, колоноскопія). Звертає на себе увагу той факт, що у Сполучених Штатах Америки 90% чоловіків-урологів та 75% лікарів загальної практики старше 50 років щорічно виконують собі дослідження крові на ПСА.

Виникає питання - що ж насправді відбувається при широкому застосуванні ПСА як скринінгового методу? Для чоловіків з клінічно значним захворюванням, впровадження тестування на рівень ПСА – це шанс попередити смерть від РПЗ за рахунок більш

ефективного лікування на більш ранніх стадіях захворювання. І навпаки - для чоловіків з латентними формами захворювання ПСА-скринінг є обмежено доцільним, оскільки несе підвищену загрозу невинного лікування. На жаль, цей фантастичний за чутливістю тест неспроможний розрізнити 2 групи хворих. Крім того, висока чутливість призводить до ідентифікації захворювання набагато раніше, ніж воно стає клінічно значимим. Дослідницька група G. Draisma et al. визначила, що означений розрив у часі складає від 5 до 10 років [4].

Після широкого впровадження ПСА у клінічну практику частота виявлення РПЗ драматично зросла. Так, наприклад, у США вона підвищилась удвічі – від 90 випадків на 100 000 населення у 80-ті роки минулого сторіччя до 180 випадків відповідно у останнє десятиріччя [1]. Яким же чином визначити, чи насправді ПСА-скринінг знижує смертність від РПЗ? Тільки за допомогою добре спланованого рандомізованого дослідження, такого як European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) стало можливим дати коректну відповідь на це запитання. У рамках означеного дослідження Shroeder et al. була проведена рандомізація більш ніж 160 000 чоловіків віком від 55 до 69 років у скринінгову або контрольну групу [5]. Межевим для проведення пункційної біопсії передміхурової залози визначили рівень ПСА у 3,0 нг/мл. Отримані авторами результати довели 20% зниження РПЗ-специфічної летальності, тобто серед чоловіків із клінічно значимим захворюванням приблизно 20% загинули від РПЗ протягом 9 років спостереження. Однак, за даними тих же авторів, 80% пацієнтів з клінічно значимим захворюванням та 100% пацієнтів з латентним захворюванням не отримали позитивного результату від лікування. У абсолютних цифрах, отриманих за даними означеного дослідження, для одужання одного хворого від клінічно значного захворювання було необхідним провести скринінг 1440 чоловіків та пролікувати 47 пацієнтів з латентним або клінічно значимим захворюванням. Звертає на себе увагу той факт, що у вищезазначеному дослідженні була доведена досить низька специфічність ПСА-скринінгу, оскільки у 75,9% спостережень авторами відмічений хибнопозитивний результат, що призвело до невинних біопсій простати. Одержані результати диктують необхідність диференційованого підходу до спостереження та лікування РПЗ, оскільки як запізнитий початок лікування у хворих з клінічно значимим захворюванням, так і гіпердіагностика з невинно агресивними методами лікування у хворих з латентним процесом призводять до незадовільних віддалених результатів.

Ймовірним ключем до вирішення проблеми низької специфічності скринінгових методів діагностики стала ідентифікація у 1999 році месенжерної РНК антигену раку простати 3 (mRNA PSA3) з наступною розробкою діагностичних систем для її визначення (2004-2006), яка володіє високою чутливістю внаслідок підвищеної експресії виключно у тканинах раку передміхурової залози та вогнищах віддалених метастазів (більш ніж у 95% зразків біопсійних тканин та клітинних культур раку передміхурової залози). Звертає на себе увагу можливість визначення означеного антигену у секреті

передміхурової залози та сечі, що значно полегшує процедуру скринінгу. Однак, висока собівартість дослідження обмежує його рутинне застосування, крім того, до теперішнього часу бракує рандомізованих досліджень, які допомогли б визначити чіткі показання до його використання у цільових групах.

Метою нашого дослідження став пошук шляхів підвищення ефективності диференційної діагностики неопластичних станів передміхурової залози та вивчення діагностичних можливостей визначення щільності простатспецифічного антигену.

### **Матеріали і методи дослідження**

Значні труднощі у плані диференційної діагностики між доброякісними та злоякісними неопластичними процесами у передміхуровій залозі становив рівень сироваткового ПСА у межах від 4 до 10 нг/мл (так звана "сіра зона") оскільки збільшений об'єм тканини простати при її доброякісній гіперплазії має здатність продукувати збільшену кількість антигену.

Масив дослідження склали 126 чоловіків, у яких за період з 2008 по 2010 рр. на догоспітальному етапі або при стаціонарному обстеженні в урологічних відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні ім.М.В.Склясовського та Полтавського клінічного онкологічного диспансеру було виявлене підвищення ПСА вище порогового рівня (4 нг/мл). Усім пацієнтам було проведене загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи та пункційна біопсія передміхурової залози. При проведенні ультразвукового дослідження сечостатевої системи визначалась структура передміхурової залози (наявність гіпо- та гіперехогенних ділянок, чіткість контуру) та її об'єм, наявність та кількість залишкової сечі, оцінювався стан верхніх сечових шляхів (відсутність уретерогідронефрозу). Щільність ПСА обчислювалась після отримання даних про об'єм передміхурової залози за даними ультразвукового дослідження органів сечостатевої системи та дорівнювала відношенню рівня загального ПСА до об'єму передміхурової залози. Пункційна біопсія передміхурової залози виконувалась за допомогою ріжучих пункційних голок після попереднього очищення кишечника. Для локалізації біопсійної голки використовували трансректальне ультразвукове наведення. Виконувалась стандартна секстантна біопсія, при наявності гіпоехогенного вогнища з нього забирався додатковий фрагмент тканини. Морфологічний матеріал досліджувався після забарвлення гематоксиліном-еозином, при виявленні пухлинної тканини обов'язково визначався ступінь диференціювання.

Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм Microsoft Excel-2007.

### **Результати та їх обговорення**

Середній вік хворих склав  $67,3 \pm 9,8$  років. За віковими групами пацієнти розподілялись наступним чином: 50-59 років – 32 хворих (25,4%), 60-69 років – 46 хворих (36,5%), 70-79 років – 34 хворих (27,0%), 80-89 років – 14 хворих (11,1%). Середній рівень загального ПСА складав  $18,2 \pm 3,6$  нг/мл. Середній об'єм

передміхурової залози складав  $49,3 \pm 13,1$  см<sup>3</sup>, відмічалось достовірне ( $p < 0,05$ ) його збільшення з віком (табл.1).

**Таблиця 1**  
Розподіл пацієнтів за віковими групами, середньогруповий об'єм передміхурової залози ( $n=126$ ).

Вік пацієнтів, роки	Кількість пацієнтів (%)	Середній об'єм простати у групі, см <sup>3</sup>
50-59	32 (25,4%)	$38,9 \pm 8,6$
60-69	46 (36,5%)	$48,7 \pm 7,9$
70-79	34 (27,0%)	$59,2 \pm 10,2$
80-89	14 (11,1%)	$67,8 \pm 16,1$

За отриманими результатами обчислення щільності ПСА хворі були розподілені на 2 групи (табл. 2.). До I групи увійшли 73 (57,9%) пацієнти з показниками щільності ПСА, що склали менше 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, II групу склали 53 (42,1%) хворих із показниками, які дорівнювали або перевищували 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. За результатами патогістологічного дослідження після пункційної біопсії простати тільки у 8 (11,0%) хворих I групи діагностовано РПЗ, у 9 (12,3%) відмічалась запальний процес (хронічний простатит), у 56 (76,7%) – діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози. При цьому, у 50 (94,3%) пацієнтів II групи підтверджено діагноз РПЗ. За ступенем диференціювання пухлини були високодиференційованими у 25 пацієнтів (43,1%), середнього ступеню диференціювання у 18 пацієнтів (31,0%), низькодиференційованими – у 15 (25,9%) хворих.

**Таблиця 2**  
Розподіл пацієнтів згідно щільності ПСА та результатів біопсії ( $n=126$ ).

Щільність ПСА (нг/мл/см <sup>3</sup> )	Підтверджений РПЗ	Виключений РПЗ	Всього, n (%)
< 0,15	8 (11,0%)	65 (89,0%)	73 (100%)
≥ 0,15	50 (94,3%)	3 (5,7%)	53 (100%)

Слід відмітити, що за результатами патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу у 7 (87,5%) хворих I групи, яким діагностовано рак передміхурової залози, пухлина виявилась низькодиференційованою, що пояснює низьку щільність ПСА (внаслідок неспроможності продукції низькодиференційованою пухлиною специфічних для

тканини глікопротеїнів). При доброякісній гіперплазії рівень загального ПСА достовірно корелював з об'ємом передміхурової залози.

### Висновки

Визначення рівня загального ПСА сироватки крові при його надзвичайній чутливості, на жаль, не є специфічним (із 126 хворих з рівнем ПСА вище граничного тільки у 58 (46,0%) виявлене злоякісне новоутворення передміхурової залози). Отже, необхідний пошук шляхів підвищення специфічності дослідження. Виявлено, що визначення щільності ПСА значно підвищувало ефективність скринінгу і є високоінформативним методом диференційної діагностики раку передміхурової залози та її доброякісної гіперплазії. Цей метод має бути рекомендованим до широкого застосування на догоспітальному етапі обстеження, що дозволяє уникнути невиправданих біопсій. Низькодиференційовані пухлини внаслідок зниженої здатності до продукції ПСА можуть складати певні труднощі для діагностики.

### Література

- Jemal A. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward // CA Cancer J. Clin. – 2008. – V. 58. – P. 71–96.
- Johansson J. E. Natural history of early, localized prostate cancer / J. E. Johansson, O. Andren, S. O. Andersson // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 2713–2719.
- Albertsen P. C. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer / P. C. Albertsen, J. A. Hanley, J. Fine // JAMA. – 2005. – V. 293. – P. 2095–2101.
- Draisma G. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer / G. Draisma, R. Boer, S. Otto // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – V. 95. – P. 868–878.
- Schroeder F. H. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study / F. H. Schroeder, J. Hugosson, M. J. Roobol // N. Eng. J. Med. – 2009. – V. 360. – P. 1310–1319.
- Bussemakers M. J. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer / M. J. Bussemakers, A. van Bokhoven, G. W. Verhaegh // Cancer Res. – 1999. – V. 59. – P. 5975–5979.
- Vlaeminck-Guillem V. Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis / V. Vlaeminck-Guillem, A. Ruffin, J. Andre // Prog. Urol. – 2008. – V. 18. – №. 5. – P. 259–265.

### Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Сарычев Я.В., Устенко Р.Л.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, биопсия

Авторами проанализированы данные литературы об эффективности диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Целью исследования стал поиск путей повышения эффективности дифференциальной диагностики патологии предстательной железы. Материалы и методы. Массив составили 126 пациентов с повышением уровня ПСА выше порогового (4 нг/мл). Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы и пункционная биопсия предстательной железы. Плотность ПСА вычислялась отношением уровня общего ПСА к ультразвукографическому объему предстательной железы. Результаты. В I группу вошли 73 (57,9%) пациента с плотностью ПСА < 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, II группу составили 53 (42,1%) больных с показателями ≥ 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. По результатам патогистологического исследования у 8 (11,0%) больных I группы диагностирован РПЖ, у 9 (12,3%) – воспалительные процессы, у 56 (76,7%) – доброкачественная гиперплазия. У 50 (94,3%) пациентов II группы подтвержден диагноз РПЖ. Опухоли оказались высокодифференцированными в 43,1%, умеренно дифференцированными в 31,0%, низкодифференцированными – у 25,9% больных. Выявлена низкая плотность ПСА при низкодифференцированных опухолях вследствие сниженной продукции низкодифференцированной тканью специфических гликопротеинов. Выводы. Определение плотности ПСА значительно повышает эффективность скрининга на догоспитальном этапе обследования, позволяет избежать неоправданных биопсий. Некоторые трудности для диагностики составляют низкодифференцированные опухоли вследствие слабой способности к продукции ПСА.

### Summary

#### MODERN ASPECTS OF PROSTATE CANCER DIAGNOSIS

Sarychev, Y.V, Ustenko R.L.

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen, biopsy.

Authors analyzed data obtained by reviewing literature on the effectiveness of prostate cancer (PC) diagnostics. The aim of the study was to find out the ways to improve the differential diagnosis of prostate pathology. Materials and methods. We investigated 126 patients with elevated PSA levels ( $>4$  ng/ml). All patients underwent clinical examination, ultrasound scanning of the genitourinary system and prostate biopsy. PSA density was calculated as the ratio of total PSA levels to prostate ultrasound volume. Results. Group I included 73 (57.9%) patients with PSA density  $<0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>, II group consisted of 53 (42.1%) patients with PSA density  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>. According to the results of morphological study 8 patients (11.0%) of group I PC, in 9 (12,3%) were registered to have inflammations, 56 (76,7%) patients had benign prostatic hyperplasia detected. In 50 (94,3%) patients of group II the diagnosis of PC was confirmed. Tumors were highly differentiated in 43.1%, moderately differentiated in 31.0%, poorly differentiated - in 25,9% of patients. The low density of PSA in patients with poorly differentiated tumors may be explained by reduced production of specific glycoproteins. Conclusions. Evaluation of PSA density significantly increases the efficiency of screening and allows to void unnecessary biopsies. Some difficulties for the diagnosis of poorly differentiated tumors are due to poor ability of PSA production.