

Ю.В. Григор'єва, С.Г. Гичка*

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИКлінічна лікарня «Феофанія», Київ,
*Медичний університет УАНМ, Київ**ВСТУП**

Сьогодні існує необхідність диференційної діагностики захворювань передміхурової залози (ПЗ). Це обумовлено постійним збільшенням кількості таких захворювань, у тому числі злоякісних новоутворень, труднощами діагностики на ранніх стадіях і підвищенням смертності.

Як скринінгові методи виявлення раку передміхурової залози (РПЗ) у багатьох країнах використовують визначення рівня простатоспецифічного антигена (ПСА) в крові, пальпаторне ректальне обстеження та трансректальне ультразвукове дослідження [1, 2]. З появою методу визначення ПСА в крові значно збільшилася кількість виявлених новоутворень, поліпшилася діагностика на ранніх стадіях та в осіб молодого віку. Але цей метод має й вади. Очевидно, що спричинювати підвищення рівня ПСА можуть не лише РПЗ, але й доброякісна гіперплазія простати, простатит і деякі інші стани. Крім того, у 20–40% випадків РПЗ рівень ПСА не перевищує прийняту на даний час норму — 4 нг/мл [1]. Найточнішим методом діагностики захворювань ПЗ є біопсійне дослідження. Актуальним питанням наразі є зіставлення результатів морфологічних методів дослідження і даних клінічного обстеження хворих, у тому числі виявлення рівня ПСА.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

На базі Клінічної лікарні «Феофанія» проведено ретроспективний порівняльний аналіз результатів клінічних обстежень і морфологічних особливостей біоптатів ПЗ. Для аналізу було відібрано 169 хворих, яким у період з 2006 по 2009 р. виконували трансректальну пункційну біопсію ПЗ (ТПБ).

Хворих розподілили на 3 основні групи залежно від нозології:

1-а група — хворі з пухлиноподібними процесами у ПЗ (доброякісна гіперплазія, постатрофічна гіперплазія, хронічний простатит),

2-а група — хворі з передпухлинними станами

ПЗ (атипова аденоматозна гіперплазія, простатична інтраепітеліальна неоплазія),

3-я група — хворі зі злоякісними новоутвореннями (табл. 1).

Хворих першої та другої групи розподілили на підгрупи залежно від наявності або відсутності хронічного простатиту; групу онкохворих — на три підгрупи залежно від ступеня градації раку за Глісоном: пацієнти з високо диференційованою аденокарциномою (сума балів за Глісоном 2-4), хворі з помірно диференційованою аденокарциномою (сума балів за Глісоном 5-7), особи з низько диференційованою аденокарциномою (сума балів за Глісоном 8-10).

Середній вік хворих — $68,6 \pm 0,2$ року (від 47 до 87 років), найбільші групи склали пацієнти віком 60-69 років (45%) і 70-79 років (36,7%). Середній вік хворих групи пухлиноподібних захворювань склав $69,7 \pm 0,7$ року, групи передпухлинних станів — $66,7 \pm 1,2$ року, злоякісних новоутворень — $68,6 \pm 0,4$ року.

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологіями

Нозологія	Кількість випадків, n (%)
Пухлиноподібні ураження ПЗ:	44 (26)
- доброякісна нодозна гіперплазія	38 (22,5)
- постатрофічна гіперплазія	6 (3,5)
Передпухлинні стани ПЗ:	28 (16,6)
- атипова аденоматозна гіперплазія	10 (5,9)
- простатична інтраепітеліальна неоплазія	18 (10,6)
Злоякісні новоутворення ПЗ:	97 (57,4)
- сума балів за Глісоном 2-4	13 (7,7)
- сума балів за Глісоном 5-7	60 (35,5)
- сума балів за Глісоном 8-10	18 (10,7)
- різна градація за Глісоном у різних частках	6 (3,5)
Всього	169 (100)

Проведенню біопсії передували такі клінічні методи: пальпаторне ректальне обстеження ПЗ, трансректальне ультразвукове дослідження, визначення рівня ПСА в крові.

Вимірювання рівня ПСА у сироватці крові виконували методом напівкількісного визначення за допомогою тест-систем Immulite та Abbott. Згідно з даними літератури, за норму були прийняті значення від 0 до 4 нг/мл, 4-10 нг/мл розцінювали як так звану «сіру зону», а понад 10 нг/мл — як діагностично значущі [1, 3-5].

Пункційну біопсію проводили з використанням УЗ апарату HAWK BK «Medical» 2004 року випуску. Застосовували трансректальний конвексний 3,5 МГц датчик із пункційними насадками з використанням автоматичного пістолета та спеціальних голок. Біопсії виконували автоматичним біопсійним пістолетом Bard MAGNUM із використанням голок для пункції 18-gauge довжиною 25 см. За допомогою пункції отримували шматочки тканини товщиною 1 мм, довжиною 18 мм, які в окремих контейнерах найближчими годинами відправляли на дослідження. Отримані біоптати простати фіксували в нейтральному 10% формаліні з подальшою проводкою у спиртах на апараті гістологічної проводки карусельного типу АТ-4М і заливкою в парафінові блоки, з яких на санному мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 4-6 мкм. Після забарвлення гематоксиліном та еозином препарати вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа. Крім забарвлення препаратів гематоксиліном та еозином, застосовували імуногістохімічні методики з використанням антитіл до Prostate-specific antigen фірми «Dako Cytomation», Данія.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою прикладних програм Microsoft Excel із розрахунком середніх арифметичних (M), їх помилок (m) і критерію Стюдента [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Шляхом ретроспективного вивчення даних пальпаторного ректального обстеження в досліджених групах виявлено такі особливості. ПЗ в усіх випадках була збільшеною, туго-еластичної консис-

тенції, в окремих випадках — із наявністю осередкових ущільнень, міжчасткова борозна згладжена, слизова оболонка прямої кишки над залозою рухома, лише в окремих випадках у 3-й групі рухомість слизової оболонки було порушено.

За допомогою ультразвукового дослідження виявлено нерівномірне збільшення ПЗ в усіх випадках переважно за рахунок однієї частки, деформацію поверхні, структура залози була неоднорідною за рахунок гетерогенних, місцями гідрофільних включень, петрифікатів. В окремих випадках виявлено порушення цілісності капсули.

Порівняння отриманих даних із результатами гістологічного дослідження та рівнем ПСА в крові чітких закономірностей не виявило.

Середній показник рівня ПСА ($M \pm m$) складав:

— 1-а група — $9,2 \pm 0,47$ нг/мл; серед хворих із ХП — $9,4 \pm 0,97$ нг/мл; рівень ПСА, вищий за норму (4 нг/мл), виявлено у 81,8% випадків.

— 2-а група — $11,68 \pm 0,8$ нг/мл; серед хворих із ХП — $11,99 \pm 1,5$ нг/мл; рівень ПСА, вищий за норму (4 нг/мл), виявлено у 71,4% випадків (рис. 1).

— 3-я група — 36,57 нг/мл; за високо диференційованої аденокарциноми — $11,19 \pm 1,4$ нг/мл, за помірно диференційованої — $32,43 \pm 4,2$ нг/мл, за низько диференційованої — $46,74 \pm 10,1$ нг/мл. За наявності раку в усіх частках вміст ПСА дорівнював 35,26 нг/мл, а за його наявності лише в одній частці — 20,29 нг/мл (табл. 2). У 73,2% випадків рівень ПСА був вищим за норму (4 нг/мл), у 66,3% — понад

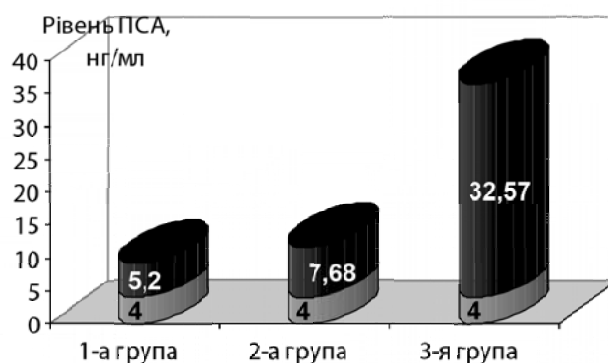


Рис. 1. Рівень ПСА ($M \pm m$) за різних захворювань передміхурової залози.

Таблиця 2

Рівень ПСА ($M \pm m$) за аденокарцином залежно від поширеності процесу та ступеня градації пухлини за Глісоном

Ступінь градації за Глісоном	Аденокарцинома в усіх частках			Аденокарцинома в одній частці		
	низький (2-4 бали)	середній (5-7 бали)	високий (8-10 бали)	низький (2-4 бали)	середній (5-7 бали)	високий (8-10 бали)
Рівень ПСА, нг/мл	$11,19 \pm 1,4$	$32,43 \pm 4,2$	$46,74 \pm 10,1$	$10,73 \pm 1,9$	$25,36 \pm 4,4$	$33,74 \pm 4,6$

10 нг/мл, у 10,2% — понад 100 нг/мл. В усіх випадках підвищення ПСА понад 100 нг/мл у ході подальшого обстеження виявлено метастатичне ураження.

Шляхом гістологічного дослідження виявлено певні особливості. У переважній кількості випадків збільшувалася кількість залоз на одиницю площі, а рівень ПСА в крові перевищував норму.

Цитоплазма ацинарних клітини у більшості випадків мала зернисту еозинофільну структуру. У залозистих клітинах у 59,1% випадків у першій групі, у 14,3% випадків у другій групі та у 37,6% випадків у третій групі виявлено ознаки дистрофічно-дегенеративних змін, вакуолізації, що відповідало низькому рівню ПСА в крові. Базальні мембрани та строма, надто періацинарна, у більшості випадків були набряклими. У 9,1% випадків спостерігався склероз строми. Сітка кровоносних і лімфатичних судин розширювалась. Осередкову помірно виражену неспецифічну запальну інфільтрацію строми виявлено у 50% випадків у першій та другій групах і в 34% випадків у третій групі.

За результатами імуногістохімічного дослідження експресії ПСА в тканині ПЗ у 63% спостережень встановлено високий її рівень із рівномірно інтенсивним забарвленням цитоплазми ацинарних клітин, що відповідало високому рівню ПСА в крові та значній секреторній активності епітелію. У решті випадків (37%) рівень експресії був зниженим поряд із низьким рівнем ПСА в крові та наявністю дистрофічно-дегенеративних змін у клітинах. Низький рівень експресії також спостерігався за низько диференційованих аденокарцином.

Отже, нами встановлено зв'язок між патоморфологічними змінами у простаті та рівнем сироваткового ПСА. Рівень ПСА підвищувався за наявності: активної проліферації епітеліальних клітин внаслідок збільшення кількості секретуючих клітин на одиницю площі, високої секреторної активності клітин ацинарного епітелію, набряку строми, підвищення проникності базальних мембран, збільшення ступеня васкуляризації, запальної інфільтрації строми і, відповідно, кращої проникності ПСА в кров. Також рівень ПСА збільшувався в результаті інвазійного росту пухлини, який супроводжувався метастатичним ураженням.

Рівень ПСА знижувався за наявності склеротичних процесів у тканині внаслідок зниження дифузії ПСА та за наявності дистрофічно-дегенеративних змін у клітинах епітелію, очевидно, в результаті розвитку автолітичних процесів в епітеліальних клітинах і клітинах пухлини з розпадом ПСА. Також низький рівень ПСА спостерігався за низько диференці-

йованих аденокарцином, що, можливо, пов'язано з втратою специфічних властивостей клітини, у тому числі синтезу ПСА.

ВИСНОВКИ

1. Зіставлення патогістологічної картини біоптатів простати за різних її захворювань виявило зв'язок між підвищенням рівня ПСА в крові та його експресії в тканинах і вираженістю гіперплазії залозистого компонента, високим ступенем секреції, активністю запального процесу, підвищенням проникності базальних мембран епітелію залоз, високою проліферативною активністю пухлини, інфільтративним її ростом і метастазуванням. Низький рівень ПСА спостерігався за наявності дистрофічно-дегенеративних змін ацинарного епітелію та пухлинних клітин і низької активності трансмембранної дифузії ПСА.

2. Експресія ПСА в тканинах не залежить від ступеня гістологічного диференціювання раку простати за Глісоном, за винятком низько диференційованої аденокарциноми, за якої пухлинні клітини, вочевидь, втрачають специфічні властивості, в тому числі і здатність до синтезу ПСА.

3. Порівняння клінічних особливостей раку простати, виявлених шляхом пальпаторного ректального дослідження та УЗД, із гістологічною картиною та рівнем ПСА свідчить про відсутність чіткого взаємозв'язку між цими показниками. Тому для встановлення точного діагнозу та визначення подальшого прогнозу необхідно використовувати лише комплексний діагностичний підхід.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostatespecific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2239–2246.
2. Chang J.J., Shinohara K., Bhargava V., et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 2111–2114.
3. Левицький Е.О. Сучасні алгоритми діагностики пухлин передміхурової залози. Монографія. — Житомир: «Полісся», 2007. — 320 с.
4. Пушкарь Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы // М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 160 с.
5. Thompson I. M., Ankerst D. P. Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer // *CMAJ.* — 2007. — Vol. 176(13). — P. 1853–1858.

6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. — Киев: Морион, 2002. — 640 с.
7. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). Волгоград: ВолГМУ, 2005. — 84 с.

РЕЗЮМЕ

**Клинико-морфологическое сопоставление в диагностике заболеваний предстательной железы
Ю.В. Григорьева, С.Г. Гичка**

В работе проведено сопоставление результатов клинических методов обследования (пальпаторное ректальное обследование, трансректальное ультразвуковое исследование, определение уровня простатоспецифического антигена в крови) с морфологическим исследованием по данным трансректальных пункционных биопсий.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, сопоставление.

SUMMARY

Clinical-morphological comparison in prostate diseases diagnostics

J. Grygoryeva, S. Gychka

It was examined comparison of clinical diagnostic methods (digital rectal examination, transrectal ultrasound examination, serum prostate specific antigen level) and morphological examination by data of transrectal needle biopsies.

Key words: prostate cancer, diagnostics, comparison.

Дата надходження до редакції 03.09.2010 р.